

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

**Klinischer Verlauf und Analyse des
Rezidivmusters von 111 Patienten mit
anaplastischem Astrozytom oder
Glioblastoma multiforme nach Operation
und lokaler Strahlentherapie**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Sebastian Graubner
aus Göttingen

Dekan: Prof. Dr. med. M. Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. P. Wust
 2. Prof. Dr. med. W. Fiegler
 3. Prof. Dr. med. H. Riess

Datum der Promotion: 04.05.2005

Abstract

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Kohortenstudie, welche alle Patienten einschloß, die im Zeitraum von 07/1988 bis 06/1997 aufgrund eines anaplastischen Astrozytoms oder eines Glioblastoma multiforme im damaligen Rudolf-Virchow-Klinikum in Berlin eine Strahlentherapie des Kopfes erhielten. Von den 111 Patienten erlitten im Beobachtungszeitraum 85 ein radiologisches Rezidiv. Die mediane Überlebenszeit betrug 9 Monate. 69 der Rezidive waren Zentralrezidive, 7 Randrezidive und 9 Fernrezidive. Auch die Rand- und Fernrezidive rezidierten zusätzlich am Ort der Primärläsion. Es konnte gezeigt werden dass ein Sicherheitsabstand von 2-3 cm ausreicht um 90% der Rezidive vollständig zu erfassen und dass die lokale Kontrolle weiterhin das Hauptproblem bei der Behandlung dieser malignen Gliome ist.

Anaplastische Astrozytome
Glioblastoma multiforme
maligne Gliome
Rezidivanalyse

Abstract

This retrospective study reviews the data of 111 patients treated from 07/1988 to 06/1997 at the Rudolf-Virchow-Klinikum in Berlin. Both patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme were included. 85 patients showed radiological recurrence of tumour. Median survival was 9 months. 69 recurrences were central, 7 near and 9 distant recurrences. Near and distant recurrences were always multifocal, i. e. they recurred also at central locations. It was shown that a safety margin of 2-3 cm is sufficient to completely cover 90% of recurrent tumour. Local failure is still the primary difficulty in treating these malignant glioma.

anaplastic astrocytoma
glioblastoma multiforme
malignant glioma
recurrence analysis

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Peter Wust für die ausdauernde Betreuung dieser Arbeit, Herrn Dr. med. Reinhold Graf für seinen Rat und seine Unterstützung als Radiologe und Frau Kathrin Holzner für die Mithilfe bei der Erhebung der Patientendaten.

Inhaltsverzeichnis:

1	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
1.1	Strahlentherapie	1
1.2	Ausbreitung und Rezidive	2
1.3	Fragestellung	3
2	LITERATURÜBERSICHT	4
2.1	Epidemiologie	4
2.2	Pathologie	4
2.2.1	Pathohistologie	5
2.2.2	Immunhistochemie und Genanalyse	6
2.2.3	Infiltratives Wachstum.....	7
2.2.4	Multizentrität.....	8
2.2.5	Natürlicher Verlauf.....	8
2.3	Klinik.....	8
2.4	Diagnostik	9
2.4.1	Bildgebung.....	9
2.4.1.1	CT	9
2.4.1.2	MR	10
2.4.2	Biopsie	10
2.5	Therapie maligner Gliome	11
2.5.1	Chirurgie	11
2.5.2	Strahlentherapie	12
2.5.2.1	Konventionelle Strahlentherapie	12
2.5.2.2	Weitere strahlentherapeutische Verfahren: lokale Hochdosistherapie ("Boost")14	
2.5.2.2.1	Brachytherapie.....	14
2.5.2.2.2	Stereotaktische Konvergenzbestrahlung oder Präzisionsstrahlentherapie14	
2.5.3	Chemotherapie	14
2.6	Behandlungsergebnisse.....	17
2.6.1	Operative Therapie	17
2.6.2	Operation und Strahlentherapie.....	18
2.7	Prognostische Kriterien	18
2.7.1	Patientenbezogen.....	18
2.7.2	Tumorbezogen.....	19
2.7.3	Therapiebezogen.....	19
2.8	Lokale Ausbreitung	20
2.8.1	Pathologie, Pathohistologie und Tumorbologie	20
2.8.2	Lokalisation.....	21
2.8.3	Blut-Hirn-Schranke	21
2.8.4	Sekundäre Glioblastome	21
2.9	Bildgebung.....	22

2.10	Multifokale Ausbreitung.....	23
2.11	Ausbreitungsmuster bei unbehandelten Patienten	24
2.12	Rezidivmuster bei behandelten Patienten	25
2.12.1	Pathologie.....	25
2.12.2	Bildgebung.....	25
3	MATERIAL UND METHODEN.....	27
3.1	Erhobene Daten	27
3.1.1	Patienten.....	27
3.1.2	Nachsorge	28
3.1.3	Ausschlußkriterien	28
3.2	Vorbehandlung und adjuvante Therapien.....	28
3.3	Operationen	29
3.3.1	PE-Verfahren	29
3.3.2	Operationsverfahren	29
3.4	Sicherung der Histologie	29
3.5	Externe Strahlentherapie	30
3.5.1	Technik	30
3.5.1.1	Geräte.....	30
3.5.1.1.1	Dynaray-CH20	30
3.5.1.1.2	Brown Boveri 45-MeV-Betatron	30
3.5.1.1.3	Mevatron (KD 1).....	30
3.5.1.1.4	Digitales Mevatron (KD 2).....	30
3.5.1.2	Planungsmethoden.....	31
3.5.2	Dosis.....	31
3.6	Chemotherapie	31
3.7	Rezidivbehandlung.....	32
3.7.1	Operative Re-Interventionen.....	32
3.7.2	Strahlentherapeutische Rezidivbehandlung	32
3.7.3	Chemotherapeutische Rezidivbehandlung	32
3.8	Vorhandene Bildgebung	32
3.9	Rezidivanalyse: Methodik.....	33
3.9.1	Vorgehen	33
3.9.2	Definitionen in der Beschreibung der Rezidive.....	36
3.9.2.1	Zentrale Rezidive.....	37
3.9.2.2	Randrezidive	38
3.9.2.3	Fernrezidive	40
3.10	Definitionen von Rahmenparametern.....	41
3.11	Statistische Auswertung.....	42
4	ERGEBNISSE	43

4.1	Patienten	43
4.1.1	Alter	43
4.1.2	Geschlecht.....	43
4.2	Primärtumoren.....	44
4.2.1	Histologie	44
4.2.2	Lokalisation der Primärtumoren.....	44
4.2.3	Größe der Primärtumoren.....	45
4.2.4	Operative Therapie	45
4.2.4.1	Anzahl der Operationen vor Strahlentherapie	45
4.2.4.2	Ausmaß der Resektion vor Strahlentherapie	46
4.2.5	Strahlentherapie der Primärtumoren	46
4.2.5.1	Gesamtdosen	46
4.2.5.2	Mittlere Einzeldosen	47
4.2.5.3	Fraktionen.....	49
4.2.5.4	Technik	50
4.2.5.5	Bestrahlungsplan.....	50
4.2.6	Verhältnis von Strahlengang zu primärer Tumorlokalisierung	51
4.2.7	Diagnostik	51
4.3	Behandlungsergebnisse.....	52
4.3.1	Rezidivfreie Intervalle	52
4.3.2	Mittlere Überlebenszeiten	53
4.3.3	Status am Ende des Beobachtungszeitraumes.....	54
4.3.4	Mittlere Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Alter	54
4.3.5	Mittlere Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Histologie.....	55
4.3.6	Operative Eingriffe und Resttumorvolumen im Verhältnis zum zeitlichen Verlauf	56
4.3.7	Mittlere Überlebenszeiten und rezidivfreie Intervalle in Abhängigkeit von Parametern der Strahlentherapie	56
4.3.8	Rezidivlokalisationen im Verhältnis zur Dauer des rezidivfreien Intervalls und der Überlebenszeit	57
4.4	Radiologisch diagnostizierte Rezidive	57
4.4.1	Häufigkeit.....	58
4.4.2	Histologie	58
4.4.3	Alter, Geschlecht, Lokalisation	58
4.4.4	Ausbreitung.....	58
4.4.5	Größe der Primärtumoren.....	59
4.4.6	Operative Therapie.....	59
4.4.6.1	Anzahl der Operationen vor der Strahlentherapie	59
4.4.6.2	Ausmaß der Resektion vor Strahlentherapie	60
4.4.7	Strahlentherapie der Primärtumoren	60
4.4.8	Abhängigkeit der Rezidivlokalisation (radiologisch erfaßbar oder nicht erfaßbar) von der Positionierung im Bestrahlungsvolumen	61
4.4.8.1	Primärtumoren	61
4.4.8.2	Rezidive	62
4.4.9	Rezidivlokalisation bezogen auf den Primärtumor.....	62
4.4.10	Verlauf	63
4.4.11	Multifokale Rezidive.....	63
4.5	Zentrale Rezidive	64
4.5.1	Häufigkeit.....	64
4.5.2	Histologie	64
4.5.3	Lokalisation.....	64
4.5.4	Behandlungsergebnisse	65

4.5.4.1	Rezidivfreies Intervall.....	65
4.5.4.2	Mittlere Überlebenszeit	65
4.5.5	Gesamtdosen	66
4.5.6	Multifokale Rezidive.....	66
4.5.7	Verhältnis von Zielvolumen und Bestrahlungsvolumen	66
4.5.7.1	Primärtumoren	66
4.5.7.2	Rezidive	67
4.6	Randrezidive	67
4.6.1	Häufigkeit.....	67
4.6.2	Histologie	67
4.6.3	Lokalisation und Ausbreitung.....	68
4.6.4	Behandlungsergebnisse	68
4.6.4.1	Rezidivfreies Intervall.....	68
4.6.4.2	Mittlere Überlebenszeit	68
4.6.5	Gesamtdosen	69
4.6.6	Multifokale Rezidive.....	69
4.6.7	Distanz zum Primärherd	69
4.6.7.1	Abstand vom Rand der Primärläsion	69
4.6.7.2	Abstand zur Mitte der Primärläsion.....	70
4.6.8	Verhältnis von Zielvolumen und Bestrahlungsvolumen	70
4.7	Fernrezidive	70
4.7.1	Häufigkeit.....	70
4.7.2	Histologie	71
4.7.3	Lokalisation und Ausbreitung.....	71
4.7.3.1	Primärläsionen.....	71
4.7.3.2	Fernrezidive	71
4.7.4	Behandlungsergebnisse	71
4.7.4.1	Rezidivfreies Intervall.....	71
4.7.4.2	Mittlere Überlebenszeit	72
4.7.5	Gesamtherddosen	72
4.7.6	Multifokale Rezidive.....	73
4.7.7	Abstand vom Rand des Primärherdes	73
4.7.8	Verhältnis von Zielvolumen und Bestrahlungsvolumen	73
4.8	Langzeitüberlebende.....	74
4.8.1	Histologie	74
4.8.2	Lokalisation und Ausbreitung.....	74
4.8.3	Therapie.....	74
4.8.3.1	Strahlentherapie	75
4.8.3.1.1	Gesamtherddosen	75
4.8.3.1.2	Verhältnis von Zielvolumen und Bestrahlungsvolumen	75
4.8.3.2	Operative Therapie	75
4.8.4	Behandlungsergebnisse	76
4.8.4.1	Rezidivfreies Intervall.....	76
4.8.4.2	Mittlere Überlebenszeit	76
5	DISKUSSION	77
5.1	Patienten	77
5.1.1	Alter	77
5.1.2	Geschlecht.....	78
5.2	Tumoren	78

5.2.1	Histologie	78
5.2.2	Lokalisation	79
5.2.3	Größe der Primärtumoren	79
5.3	Therapie	79
5.3.1	Strahlentherapie	80
5.3.1.1	Planung	80
5.3.1.2	Dosis	81
5.3.1.3	Geographic miss	81
5.3.2	Operative Therapie	82
5.4	Nachsorge	82
5.5	Verlauf	83
5.5.1	Rezidivfreies Intervall und Überlebenszeit	83
5.5.2	Langzeitüberlebende	84
5.6	Klassifikation von Rezidiven	84
5.7	Verteilung der Rezidive bezüglich der Primärläsion (Lokal-, Rand- und Fernrezidive)	86
5.7.1	Verteilungsmuster	86
5.7.1.1	Lokale Kontrolle	86
5.7.1.2	Verteilungsmuster der zentralen und Randrezidive	86
5.7.2	Ausbreitung und Malignität	87
5.7.2.1	Histologie	87
5.7.2.2	Rezidivfreies Intervall	87
5.7.2.3	Multifokale Rezidive	88
5.8	Rezidivlokalisationen im Strahlengang	88
5.9	Therapeutische Konsequenzen	89
5.9.1	Dosis	89
5.9.2	Sicherheitsabstand	90
6	ZUSAMMENFASSUNG	91

1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die malignen Gliome gehören zu den neuroepithelialen Tumoren, welche den Hauptteil der hirneigenen Neoplasien ausmachen. Unter den malignen Gliomen stellt das Glioblastoma multiforme mit über 50% die größte Gruppe dar, welches zugleich auch unter Therapie mit einer mittleren Überlebenszeit von weniger als einem Jahr die schlechteste Prognose in der Gruppe der malignen Gliomen hat. Die malignen Gliome haben einen Anteil von 2,5% (abhängig von der betrachteten Altersgruppe) an der Krebsmortalität.

Die Behandlung maligner Gliome scheitert trotz verbesserter bildgebender Verfahren und effektiver chirurgischer, chemo- und radiotherapeutischer Methoden an der lokalen Kontrolle. Die meisten Patienten mit höhergradigen Astrozytomen erleiden das Rezidiv innerhalb weniger Jahre nach Ersttherapie, zumeist im Bereich des behandelten Primärtumors.

1.1 Strahlentherapie

In der Behandlung maligner Gliome hat die Strahlentherapie einen festen Stellenwert. Empfohlen wird derzeit eine Bestrahlung des makroskopischen Tumors, der als Kontrastmittel anreichernder Bezirk im frühen CT oder MRI sichtbar wird, mit einer 2-3 cm breiten Sicherheitszone.

Die historische Entwicklung der Strahlentherapie verlief von der Ganzhirnbestrahlung über verschiedene Formen der Teilhirnbestrahlung hin zur konformalen Bestrahlung. Ziel dieser Entwicklung war die größtmögliche Schonung des gesunden Gewebes. Deshalb ist dieser Verlauf durch eine Zunahme an Präzision in der Platzierung der Strahlendosis charakterisiert und wurde von einer Weiterentwicklung der Bestrahlungsplanung begleitet, welche diese Präzision überhaupt erst ermöglichte. So ist inzwischen die 3D-Bestrahlungsplanung üblich, welche gegenüber der früher verwendeten 2D-Planung den Vorteil besitzt, alle möglichen Einstrahlrichtungen zu berücksichtigen und eine echte räumliche Dosisverteilungsberechnung im gesamten dreidimensionalen Datensatz durchzuführen.

Methoden wie das Gamma-Knife, stereotaktische Einzelbestrahlungen (Linearbeschleuniger) und die Brachytherapie sind in bestimmten Kollektiven (junge Patienten, kleine Herde) bezüglich der Verträglichkeit und der Verlängerung der

Überlebenszeit vielversprechend. Weitere Verfahren zur lokalen Intensivierung wie veränderte Fraktionierungsschemata, die Gabe von strahlensensibilisierenden Substanzen, Chemotherapie, Immuntherapie, die Neutroneneinfangtherapie und zahlreiche andere experimentelle Therapieansätze haben bisher ebenfalls nur geringe Erfolge bei hochselektierten Patientenkollektiven zeigen können. Umstritten ist die intratumorale Applikation von Chemotherapeutika. Auch die intraoperative Bestrahlung oder Seedimplantation hat allenfalls bei einer eng umgrenzten Gruppe von Patienten lebensverlängernde Effekte.

Alle die lokale Wirksamkeit intensivierenden Therapieansätze stehen vor dem Problem, daß mit einer Dosissteigerung das Risiko von unerwünschten Wirkungen wie z. B. Strahlennekrosen stark ansteigt. Es besteht darum die grundsätzliche Frage, welches Hirnvolumen mit welcher Strahlendosis zu belasten ist, um den größtmöglichen Therapieeffekt in Relation zu noch akzeptablen unerwünschten Wirkungen zu erzielen. Zwar wurde die Dosisabhängigkeit der Überlebenszeit bei malignen Gliomen bereits in den 70er Jahren durch Untersuchungen der Brain Tumor Study Group belegt. Doch sowohl die Dosishöhe als auch das zu bestrahlende Volumen (der Sicherheitsabstand um die Primärläsion herum) sind immer wieder Gegenstand klinischer Studien.

1.2 Ausbreitung und Rezidive

Maligne Gliome breiten sich durch lokale Infiltration aus. Erst bei längeren Überlebenszeiten und multiplen Eingriffen finden wir ein Ansteigen von Rand- oder Fernrezidiven, während nur ein geringer Anteil der Patienten (weniger als 3%) sich bereits mit einem multifokalen Primärtumor bei Erstdiagnose präsentiert. Im natürlichen Verlauf der Erkrankung erfolgt demnach die Ausbreitung der malignen Gliome gewöhnlich durch das lokale Wachstum an einem Herd, von dem sich der Tumor dann fingerförmig-infiltrativ ausbreitet. Die mangelnde lokale Kontrolle der malignen Gliome ist deshalb das primäre therapeutische Problem. Allerdings stellen auch die multifokalen Rezidive, also Rezidivierungen, die keinen unmittelbaren Kontakt mit dem Primärtumor haben (bis zu 10% der Fälle), eine zusätzliche Schwierigkeit dar, die direkte Implikationen für die therapeutische Praxis hat. Denn bei dosisintensiven Behandlungsschemata werden diese Rezidive häufiger beobachtet, so daß Erfolge bei der lokalen Kontrolle der Primärläsion dadurch teilweise aufgewogen werden. Es muß daher möglichst präzise feststehen, in welchem Abstand vom Primärtumor die Rezidive

bei der üblichen Standardbestrahlung auftreten, um Rückschlüsse auf den Sicherheitsabstand und die Strahlendosis ziehen zu können.

1.3 Fragestellung

Die Rezidivanalyse ist deshalb der zentrale Gegenstand dieser Untersuchung. Gerade der Trend der Strahlentherapie hin zu kleineren Bestrahlungsfeldern und höheren Strahlendosen macht die Erkundung der Rezidivlokalisationen bezogen auf die Primärläsion und den Strahlengang zu einem wichtigen Thema. Ziel der Untersuchung ist also die Bestimmung der *räumlichen Beziehung von Rezidiven zum Primärtumor* und die Lokalisation von Primärtumor und Rezidiv in bezug auf *die Bestrahlungsfelder*, um so eine Aussage über den notwendigen Sicherheitsabstand bei der Planung einer Strahlentherapie maligner Gliome ableiten zu können.

Von besonderer Bedeutung sind hierbei die nahe am Primärtumor gelegenen Rezidive, die sogenannten Randrezidive, insbesondere wenn diese sich in zum Zeitpunkt der Bestrahlung radiographisch unauffälligem Gewebe befinden. Diese sind lediglich durch eine entsprechend weite Planung des Sicherheitsabstandes um die Primärläsion herum zu erfassen, so daß die Frage, wie weit vom Primärtumor entfernt die Randrezidive auftreten, für die Größe des Sicherheitsabstandes von entscheidender Bedeutung ist.

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 Epidemiologie

Knapp 2% aller malignen Tumoren sind Hirntumoren (Kleihues et al. 2002). Maligne Gliome sind die häufigsten hirneigenen Tumoren des Erwachsenenalters und verursachen ca. 2% aller Todesfälle durch Krebserkrankungen (NCCN 1997). Unter den primären Gliomen stellen die Astrozytome mit 75-90% die größte Gruppe dar. Das Glioblastoma multiforme macht über 50% aller astrozytären Gliome aus (Wiestler und Schmidt 1998). In Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 3.000 Menschen an einem Gliom.

Das SEER Programm des amerikanischen National Cancer Institute sammelt Inzidenz und Mortalität von malignen Tumoren aus ausgewählten populationsbasierten Krebsregistern der USA. Im Zeitraum von 1973-1997 zeigte sich hier, daß zwar Mortalität und Inzidenz von primären malignen Hirntumoren im höheren Alter (über 70 Jahre) zunehmen, die relativen Überlebensraten sich über die Zeit aber kontinuierlich verbessert haben. Glioblastompatienten, ältere Patienten und Patienten, welche nur eine Biopsie erhielten, haben die schlechteste Prognose (Barnholtz-Sloan et al. 2003).

2.2 Pathologie

Die Gliome werden nach einem histogenetischen Schema bezüglich ihrer wahrscheinlichen Ursprungszellen unterteilt. Dies kommt auch bei den malignen

WHO-Klassifikation ausgewählter Gliome	
Astrozytäre Tumoren	
Pilozytisches Astrozytom	WHO Grad I
Diffuses Astrozytom	WHO Grad II
Anaplastisches Astrozytom	WHO Grad III
Glioblastoma multiforme	WHO Grad IV
Nichtastrozytäre Tumoren	
Oligodendrogliom	WHO Grad II
Anaplastisches Oligodendrogliom	WHO Grad III
Oligoastrozytom (sog. Mischgliom)	WHO Grad II
Anaplastisches Oligoastrozytom	WHO Grad III
Ependymom	WHO Grad II
Anaplastisches Ependymom	WHO Grad III

modifiziert nach Kleihues et al. 2002

Gliomen zur Anwendung, wobei sich nach der jüngsten Änderung der WHO-Klassifikation (Kleihues und Cavenee 2000) einige Neubewertungen ergeben haben.

2.2.1 Pathohistologie

Die histopathologische Einteilung der malignen Gliome beruht im wesentlichen auf den mikroskopischen Merkmalen Tumorzelldichte, Zell- und Kernpolymorphie, Differenzierungsgrad, mitotische Aktivität, Endothelproliferate und Tumorgewebsnekrosen. In diesem Jahrhundert wurden mehrere Einteilungssysteme entwickelt. Am häufigsten werden die WHO-Klassifikation und das St.-Anne/Mayo-System verwendet. Die wichtigsten histologische Kriterien sind in diesen Klassifikationssystemen gleich. So sind Mikrozysten im allgemeinen mit niedriggradigen Tumoren und einer guten Prognose verbunden, während erhöhte Zelldichte, Mitosen, Gefäßproliferation, Zellatypien und Nekrosen in höhergradigen Tumoren zu finden sind und eine schlechte Prognose zur Folge haben. Unterschiede zwischen den Klassifikationssystemen ergeben sich aus der Bewertung dieser Kriterien. So ist z. B. eine einzelne Mitose im St.-Anne/Mayo-System das Zeichen eines Grad III Astrozytoms, während im WHO-System eine größere mitotische Aktivität notwendig ist (Prados und Levin 2000).

Unter Gefäßproliferation versteht man die Ausbildung von mehrschichtigen Blutgefäßen aus den bestehenden Kapillaren heraus. Die Angiogenese wird reguliert durch Induktoren und Inhibitoren, welche vom Tumor, von Endothelzellen und Makrophagen sekretiert werden. Hier wurden verschiedene immunhistochemische Marker entdeckt (VEGF, EGF, PDGF, bFGF), auf welche in 2.2.2 eingegangen wird.

Nekrotisierung ist ein typisches Zeichen für Glioblastoma multiforme und inkompatibel mit der Diagnose eines anaplastischen Astrozytoms. Zwei Typen von Nekrosen werden in Glioblastomen gefunden: zum einen großflächige zentrale Nekrosen, welche typischerweise in primären Glioblastomen auftreten, zum anderen multiple kleine irreguläre Strukturen mit umgebender Pseudopalisadierung, welche in primären und sekundären Glioblastomen auftreten (Kleihues et al. 2000).

Die morphologische Klassifikation allein reicht aber nicht aus, um die Reaktion von anaplastischen Astrozytomen auf eine Behandlung sicher vorherzusagen, weshalb diesbezüglich die Hoffnung auf genetische oder immunhistochemische Typisierungen gesetzt wird, sowohl um die bisherige histologische Klassifikation zu unterstützen als

auch um neue, prognostisch relevante Subtypen zu identifizieren (Fuller et al. 2002).

2.2.2 Immunhistochemie und Genanalyse

Auf der molekulargenetischen und molekularbiologischen Ebene sind an den malignen Gliomen intensive Untersuchungen durchgeführt worden, die verschiedene Faktoren isoliert haben, welche mit den einzelnen Gliomtypen überzufällig häufig assoziiert sind. Zellkinetische Methoden mit der Verwendung von Proliferationsmarkern und proliferationsassoziierten Antigenen zur Einschätzung des proliferativen Potentials von Neoplasien wie z. B. MIB-1, einem monoklonalen Antikörper gegen Ki-67-Protein in Zellkernen (Nagashima et al. 1999) oder Antikörpern gegen PCNA (proliferationsassoziiertes Zellkernantigen), gewinnen zunehmend an Bedeutung, ihre Aussagefähigkeit ist aber noch nicht eindeutig bestimmt (Daumas-Duport 2002). So variiert etwa die Bestimmung des MIB-1 (Ki-67) Index deutlich zwischen einzelnen Laboren und kann noch nicht als absolutes Kriterium verwendet werden (Gudinaviciene et al. 2004).

Vermutlich ist eine Vielzahl von Entwicklungsschritten erforderlich, bevor aus einem Astrozyten ein Glioblastom entsteht. Ein wichtiger Teil dieses Prozesses sind die Inaktivierung von Tumorsuppressionsgenen sowie die Aktivierung und vermehrte Expression von Onkogenen. Bei astrozytären Tumoren findet sich in etwa einem Drittel der Fälle eine Mutation des Gens p53 auf Chromosom 17, eine Veränderung, die auch bei zahlreichen anderen menschlichen Tumoren regelmäßig beobachtet wird. Dem Gen p53 wird eine wesentliche Rolle bei der Tumorsuppression zugeschrieben. Der Schlüsselregulator von p53 ist das Onkoprotein mdm2, welches p53 inaktivieren kann (Stark et al. 2003). Der Verlust von p53 auf Chromosom 17p ist assoziiert mit der vermehrten Expression von PDGFR (thrombozytenassoziiierter Wachstumsfaktor-Rezeptor), welcher die Proliferation der Tumorzellen zu regulieren scheint.

Die Häufigkeit von Verlusten des kurzen Arms von Chromosom 9 steigt mit dem histologischen Tumorgrad (James 1991). Auch Allelverluste auf dem langen Arm von Chromosom 19 treten bei fast 50% der anaplastischen Astrozytome auf, jedoch nur bei wenigen Astrozytomen vom WHO-Grad II (von Deimling 1994). Ein Allelverlust auf dem langen Arm von Chromosom 10 findet sich bei über 90% der Glioblastome (Duerr et al. 1998), jedoch nur in 25% der anaplastischen Astrozytome und nur äußerst selten bei niedriggradigen Astrozytomen (Fults 1992).

Auch die Amplifikation (Vervielfältigung) von Onkogenen scheint in der Pathogenese von Gliomen eine wichtige Rolle zu spielen. In bis zu 50% der Glioblastome finden sich sogenannte "double-minute" (klein und doppelt) Chromosome, oft 50-100 an der Zahl, die es der Tumorzelle ermöglichen, ein bestimmtes Protein massiv verstärkt zu produzieren. Das auf Chromosom 7p befindliche EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor) -Gen ist bei ca. 40% amplifiziert (Kleihues et al. 2002). Die Zunahme von EGFR initiiert eine vermehrte DNA-Synthese und fördert die Zellteilung (Stark et al. 2003).

Die Amplifikation der Cyclin-abhängigen Kinase 4 (CDK4) auf Chromosom 12 ist in 10-20% der Glioblastome nachweisbar (Reifenberger et al. 1994).

Insgesamt ist angesichts der zahlreichen Entdeckungen der jüngeren Zeit zu hoffen, daß die Molekularbiologie eine Verbesserung der derzeitigen Gradierung von Gliomen ermöglichen wird und daß sich hier auch Perspektiven für die Therapie ergeben werden. Die neue WHO-Klassifikation versucht dieser Entwicklung gerecht zu werden und schließt deshalb das genetische Profil als Kriterium für die Klassifizierung eines Tumors soweit möglich mit ein (Kleihues et al. 2002).

2.2.3 Infiltratives Wachstum

Die Ausbreitung von Hirntumoren erfolgt zunächst durch die Anheftung von Tumorzellen an anliegende Strukturen. Im weiteren wird die umliegende extrazelluläre Matrix so moduliert, daß es die Migration der Tumorzellen ermöglicht. Eine wichtige Rolle in diesem Prozeß spielt die Sekretion verschiedener Proteasen, insbesondere von Metalloproteasen, welche mit ihrer lysierenden Wirkung auf umgebende Zellen und extrazelluläre Proteine als einer der Mediatoren der invasiven Qualität maligner Gliazellen identifiziert worden sind. Die Tumorzellen sind zusätzlich in der Lage, Inhibitoren dieser Proteasen zu sekretieren, wodurch sie eine Umgebung erzeugen, in der Wachstum und Stasis von ihnen kontrolliert werden (Uhm et al. 1997). Maligne Tumoren entwickeln außerdem die Fähigkeit, Blutgefäße zur Proliferation anzuregen. Anhand von in vivo-Studien an Nacktmäusen konnte gezeigt werden, daß die Tumorzellen ein massives und irreguläres Gefäßwachstum induzieren, das den Bedarf der Tumorzellen an PO₂ und Nährstoffen zunächst deckt, bei zunehmendem Wachstum aber überfordert ist und dadurch die zentralen Nekrosen verursacht (Vajkoczy et al. 1998). Mediatoren dieses Prozesses sind unter anderen der VEGF

(Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) und der Fibroblasten-Wachstumsfaktor (Nagashima et al. 1999).

2.2.4 Multizentrität

Die Inzidenz multizentrischer maligner Gliome wurde lange Zeit als niedrig angesehen (Choucair et al. 1986, van Tassel et al. 1988). Jüngere Studien scheinen eine höhere Inzidenz anzudeuten (Kyritsis et al. 1993). Verschiedene Quellen weisen jedoch darauf hin, daß die Anzahl der Fälle, in denen Multifokalität festgestellt werden kann, eine Funktion der räumlichen Ausdehnung der untersuchten Gehirnsubstanz ist (Russell und Rubinstein 1977, Barnard und Geddes 1987). Angesichts der hohen infiltrativen Potenz der Tumorzellen und der oben beschriebenen Probleme, die Ausdehnung der Infiltration zu bestimmen, ist eine eindeutige Differenzierung zwischen multifokalen Gliomen, die sich von einer Läsion her ausgebreitet haben, und genuin multizentrischen Gliomen jedoch schwierig und höchstens histopathologisch möglich.

2.2.5 Natürlicher Verlauf

Unbehandelt beträgt die mittlere Überlebenszeit bei malignen Gliomen weniger als vier Monate (Walker et al. 1979). Die schnelle Größenzunahme des Tumors führt bereits in kurzer Zeit zu lebensbedrohlichen Einklemmungen. Dennoch sind die Todesursachen keinesfalls einheitlich. Auch ohne nachweisbares massives Tumorstwachstum versterben Patienten an generalisierter neurologischer Deterioration (Silbergeld et al. 1991), ein Hinweis auf die ausgedehnte Infiltration der malignen Zellen.

2.3 Klinik

Patienten mit malignen Gliomen präsentieren sich gewöhnlich mit subakuten, progredienten neurologischen Defiziten, typischerweise fokalneurologische Ausfälle oder Persönlichkeitsveränderungen entsprechend der Lokalisation des Tumors im Gehirn. Bei Läsionen in der linken Hemisphäre überwiegen Einschränkungen der Sprache inklusive des sprachlichen Erinnerungs- und Schlußfolgerungsvermögens sowie der rechtsseitigen Kraft und Geschicklichkeit. Bei Läsionen in der rechten Hemisphäre treten vor allem Defizite der optischen Wahrnehmung, der linksseitigen

Aufmerksamkeit und der visuokonstruktiven Fähigkeiten sowie der linksseitigen Kraft und Geschicklichkeit auf. Frontale Tumoren beeinflussen die exekutiven Funktionen. Durch die Unterbrechung des Informationsflusses im Gehirn können aber auch Tumoren in anderen Hirnregionen diese Defizite verursachen (Gilbert et al. 2000). Epileptische Anfälle sind in 20-40% der Fälle eines der ersten Symptome (Moots et al. 1995). Unspezifischer Kopfschmerz und Hirndruckzeichen sind ebenfalls häufig (Matkovic et al. 1984). Die klinischen Symptome können sich aufgrund von Tumorblutungen auch sehr plötzlich mit massiven Defiziten manifestieren.

2.4 Diagnostik

Die Diagnostik maligner Gliome stützt sich neben der immer notwendigen histopathologischen Verifikation vor allem auf die bildgebenden Verfahren. Auch die Klinik kann Hinweise geben. Die Computertomographie und die Magnetresonanzbildgebung sind jedoch die wichtigsten nichtinvasiven diagnostischen Hilfsmittel. Fernerhin bieten PET (positron emission tomography), SPECT (single photon emission computed tomography) und MRS (magnetic resonance spectroscopy) die Möglichkeit, die Aktivität von Tumoren zu begutachten. Die Darstellung der metabolischen Aktivität des Tumors in der PET kann Hinweise auf das Ansprechen des Tumors auf eine Therapie geben oder bei der Differentialdiagnose Tumorrezidiv vs. Strahlennekrose hilfreich sein. Strahlennekrosen sind in der CT und der MR von Rezidiven oft kaum zu unterscheiden. Beide können auch klinisch ähnliche Zeichen aufweisen (Brada und Yung 2000).

2.4.1 Bildgebung

2.4.1.1 CT

Unbehandelte Gliome können in der CT ein recht unterschiedliches Bild zeigen. Sie können sowohl hypodense, isodense als auch hyperdense (aufgrund hoher Zelldichte und Blutungen) Areale aufweisen. Nach Gabe von Kontrastmittel können sie sich, sofern sie das Kontrastmittel überhaupt anreichern, als ring- oder girlandenförmige Zone um ein hypodenses Areal darstellen, wobei das hypodense Areal einer Nekrose entspricht. Die Kontrastmittel anreichernde Region entspricht einer Zone mit gestörter

Blut-Hirn-Schranke und nicht unbedingt der maximalen Ausdehnung des Tumors (Kelly et al. 1987a). Diese Region kann unter Kortikoidtherapie zusätzlich verringert sein (Müller 1998). Umgeben ist sie gewöhnlich von einem nicht Kontrastmittel anreichernden hypodensen Ödemgebiet.

2.4.1.2 MR

Der Vergleich von Magnetresonanzbildgebung (MR) und Computertomographie (CT) hat gezeigt, daß die MR die tatsächliche Ausdehnung der malignen Läsionen besser darstellt als die CT (Ten Haken et al. 1992), auch wenn bioptische Untersuchungen ausweisen, daß selbst in der MR unauffälliges Hirngewebe infiltrierende Tumorzellen enthalten kann. Selbst bei T2-gewichteten Aufnahmen gilt dies in über der Hälfte der Fälle (Earnest et al. 1988), allerdings vor allem bei niedrig malignen Gliomen (Watanabe et al. 1992). Auch in der MR kann mit Hilfe von Kontrastmitteln eine Störung der Blut-Hirn-Schranke aufgezeigt werden, und analog korrespondiert das Kontrastmittel anreichernde Areal mit der histopathologisch durch endotheliale Proliferation und Neuvaskularisation gekennzeichneten Region. Aber selbst die MR kann nicht sicher genug zwischen Gliomen, Hirninfarkt, Abszeß (und anderen infektiösen Prozessen) und demyelinisierenden Erkrankungen differenzieren, so daß die pathologische Abklärung unverzichtbar ist (Darwin et al. 1986). Überlegen ist die CT der MR in der Darstellung von Kalzifizierungen, was ihr einen gewissen Vorteil bei der Diagnose niedrigmaligner Gliome gibt (Byrne 1994). Thornton et al. (1992) fanden, daß im Durchschnitt 19% der Tumormasse, die mit den bildgebenden Verfahren CT und MR gezeigt werden konnte, nur in der CT zu sehen waren.

Grosu et al. (2002) berichten, daß die ^{123}I - α -Methyl-Tyrosin-Single Photon Emission CT (IMT-SPECT) der MR in der postoperativen Identifikation von intrakraniell Tumormaterial überlegen ist und perspektivisch eine wichtige Rolle in der Planung postoperativer Strahlentherapie einnehmen wird.

2.4.2 Biopsie

Zur histologischen Verifizierung der Diagnose erfolgt die Probengewinnung entweder über die offene Biopsie oder die stereotaktische Serien-Biopsie, wenn sich der Tumor in einer ungünstigen Lokalisation befindet, z. B. im Hirnstamm bzw. wenn der Patient aus

anderen Gründen nicht für eine offene Biopsie geeignet ist.

Die stereotaktische Biopsie erfolgt gewöhnlich in Intubationsnarkose, oft in Lokalanästhesie. Die aus der MR oder CT gewonnenen dreidimensionalen Daten werden dazu verwendet, die Koordinaten für die Biopsie im stereotaktischen Ring zu berechnen. Die histologische Auswertung der Biopsate und die daraus folgende Tumorgraduierung erfolgt im Optimalfall durch sofortige Schnellschnittdiagnostik. Bei entsprechender Durchführung ist die diagnostische Sicherheit bei stereotaktischer Serien-Biopsie der offenen Biopsie durchaus gleichwertig (McGirt et al. 2003).

2.5 Therapie maligner Gliome

Grundlagen der Gliomtherapie sind Operation und Bestrahlung des Tumors. Unter Umständen profitieren die Patienten auch von einer zusätzlichen Chemotherapie. In der Erprobung befinden sich neben der systemischen Behandlung mit Chemotherapeutika (einzeln oder in Kombination) Therapien, die auf die Behinderung des Zellwachstums, der Tumordifferenzierung, der Tumorinvasion und der Angiogenese abzielen.

Gentherapie versucht die mutierten oder fehlenden Tumorsuppressorgene in malignen Gliomen zu ersetzen oder Zellen selektiv für eine Chemotherapie empfindlich zu machen. Immuntherapeutische Ansätze schließen die Aktivierung des Immunsystems durch Zytokine, interstitielle Einbringung von aktivierten autologen T-Lymphozyten und radiomarkierten Antikörpern oder rekombinierten Proteinen, bestehend aus Tumorantigenen und konjugierten Toxinen, sowie die lokale Applikation von aktivierten autologen T-Lymphozyten mit ein (Westphal 1998). Fernerhin wird die interstitielle Applikation von verschiedenen Substanzen entweder in Form von imprägnierten Polymeren oder durch langsame kontinuierliche Infusionen mittels Katheter untersucht (Chang et al. 2001).

2.5.1 Chirurgie

Eine akkurate Tumordiagnose setzt einen chirurgischen Eingriff voraus. Die Bildgebung allein kann die Diagnose nicht sicher stellen. Die Möglichkeiten neurochirurgischer Eingriffe sind allerdings durch die schlechte intraoperative Abgrenzbarkeit maligner Gliome eingeschränkt, insbesondere in der Nähe der Läsion zu vitalen Strukturen. Eine (radikale) Entfernung des gesamten Tumors mit einer großzügigen Sicherheitsmarge,

wie in anderen Bereichen des Körpers möglich, ist im Gehirn nicht praktikabel. Die Ziele der Operation sind entsprechend eine Sicherung der Diagnose durch die Gewinnung von Tumorgewebe zur histologischen Untersuchung sowie eine größtmögliche Extirpation bzw. Volumenreduktion des Tumors, um die neurologischen Ausfälle zur Rückbildung zu bringen, den Hirndruck zu reduzieren und die Voraussetzungen für weitere therapeutische Maßnahmen zu verbessern (Chemo-, Strahlentherapie). Durch intraoperatives Brain-Mapping, Magnetstimulation und evozierte Potentiale kann der Erhalt der neurologischen Funktionen geprüft werden (Skirboll et al. 1996). Absolute Indikationen für eine Operation sind Tumoren in funktionell stummen Hirngebieten ohne direkte Nachbarschaft zu funktionell relevanten Hirnarealen bei guter Zugänglichkeit. Sorgfältig abzuwägen gilt es bei Patienten, die diese Bedingungen nicht erfüllen. Als inoperabel aufgrund ihrer räumlichen Lage gelten Schmetterlingsgliome, Hirnstammgliome, Stammgangliogliome sowie multiple Gliome. Hier beschränkt sich das operative Vorgehen auf die stereotaktische Entnahme von Biopsaten (Schackert 1998).

Die Resektion des Tumors wird üblicherweise mit Hilfe eines Operationsmikroskops durchgeführt. Dabei wird der Tumor zunächst von innen her dekomprimiert und dann die makroskopische Tumorgrenze dargestellt. Nach Möglichkeit bis zu dieser Grenze bzw. sogar darüber hinaus wird das befallene Gewebe entfernt. Unterstützend können hierbei noch die Neuronavigation (Wirtz et al. 2000) und die Fluoreszenzmarkierung des Tumors mit Aminolävulinsäure zur besseren Darstellung der Tumorgrenzen unter Fluoreszenzlicht (Stummer et al. 2000) eingesetzt werden. Weitere intraoperative Hilfsmittel sind der Ultraschallaspirator und die bipolare Koagulation (Mehdorn und Stark 2004).

2.5.2 Strahlentherapie

2.5.2.1 Konventionelle Strahlentherapie

Postoperative Strahlentherapie maligner Gliome verbessert die mediane Überlebenszeit der Patienten. Bei Glioblastomen verdoppelt sie sich trotz relativer Strahlenresistenz der Tumoren von 4-5 Monaten auf 9-12 Monate (Walker et al. 1979). Aufgrund der geringen Inzidenz von multiplen Gliomen bei Überwiegen von Lokalrezidiven (Wallner et al. 1989) sowie signifikanten Nebenwirkungen bei gleicher medianer Überlebenszeit ist man von

der Ganzhirnbestrahlung abgekommen (Shibamoto et al. 1990). Statt dessen steht die höher dosierte, lokal begrenzte Strahlentherapie im Vordergrund. Möglich geworden ist dies durch die verbesserte Technik von Planung und Applikation. Üblich ist bei der externen Strahlentherapie derzeit die computergestützte Bestrahlungsplanung zur Erfassung der erweiterten Tumorregion zusätzlich eines Sicherheitsabstands von 2-3 cm (Aydin et al. 2001). Bestrahlt wird gewöhnlich mit täglichen Dosen von 1,8 bis 2 Gy über sechs Wochen, bis zu einer Gesamtherddosis von 60 Gy (Gray). Experimentelle Untersuchungen wie etwa die von Wild-Bode et al. (2001), welche andeuten, daß subletale Strahlendosen die Migrationsbereitschaft und Invasivität von Glioblastomzellen erhöhen, legen eine weitere Erhöhung der Gesamtherddosis nahe. Eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit durch Hochdosistherapie konnte bislang jedoch noch nicht sicher nachgewiesen werden (Chan et al. 2002). Auch eine Hyperfraktionierung der Strahlendosen, also die häufigere Bestrahlung mit geringeren Einzeldosen über denselben Zeitraum sowie Versuche mit beschleunigten (akzelerierten) Schemata konnten die Überlebenszeiten nicht verbessern (Prados et al. 2001, Werner-Wasik et al. 1996). Ebenso wenig zeigten Therapien mit radiosensibilisierenden Substanzen wie BUDR über die Ergebnisse der Standardtherapie hinausgehende Erfolge auf (Prados et al. 1999). Bei Patienten mit schlechter Prognose, bei denen palliative Gesichtspunkte stärker im Vordergrund stehen, konnte sogar gezeigt werden, daß eine Reduktion der Gesamtdosis in hypofraktionierten Behandlungsprotokollen keine Verschlechterung der Überlebenszeit mit sich brachte (Chang-EL et al. 2003, Phillips et al. 2003).

Zur Planung der Therapie stehen inzwischen dreidimensionale computergestützte Planungssysteme zur Verfügung, mit deren Hilfe multiple Bestrahlungsfelder auf das Bestrahlungsvolumen ausgerichtet werden und so eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie ermöglichen (Bördlein 2003). Die 3D-Bestrahlungsplanung führt allein noch nicht zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle und der Überlebensrate. Sie gibt jedoch die Möglichkeit, das gesunde Gewebe besser zu schützen (Grosu et al. 1998). Für die Durchführung der Bestrahlung verläßt man sich weiterhin auf rigide, nicht invasive Kopffixierungen wie etwa thermoplastische Gesichtsmasken zur reproduzierbaren Kopflagerung.

2.5.2.2 Weitere strahlentherapeutische Verfahren: lokale Hochdosistherapie ("Boost")

2.5.2.2.1 Brachytherapie

Hierunter versteht man die permanente oder vorübergehende Einführung radioaktiver Strahler in das erkrankte Gewebe. Ziel der Therapie ist, eine größtmögliche lokale Strahlendosis bei weitestgehender Schonung der gesunden, weiter entfernt liegenden Hirnareale zu erreichen. Durchgeführt wird die Therapie nach konventioneller externer Radiatio entweder mit der stereotaktischen Implantation radioaktiver "Seeds" oder durch ein sogenanntes After-Loading nach stereotaktisch geführter Einbringung von Kathetern. Mit dieser Methode können sehr hohe Dosen im Tumorbereich verabreicht werden, was allerdings ein erhöhtes Risiko von Strahlennekrosen nach sich zieht. Ein Überlebensvorteil konnte bislang nicht gezeigt werden (Laperriere et al. 1998).

2.5.2.2.2 Stereotaktische Konvergenzbestrahlung oder Präzisionsstrahlentherapie

Auch hierbei zielt die Therapie auf die Einbringung einer hohen Strahlendosis ins befallene Gewebe unter weitestmöglicher Schonung des gesunden. Die externe, stereotaktische Einzeitstrahlentherapie nutzt die Möglichkeiten moderner bildgebender Verfahren und computergestützter, dreidimensionaler Bestrahlungsplanung aus, um mit speziellen Bestrahlungstechniken (isozentrische Bögen, kollimierte Einzelfelder, Intensitätsmodulation, Gamma-Knife) gezielt das Dosisvolumen auf einen kleinen Bereich zu konzentrieren. Ein eindeutiger Vorteil dieser Verfahren beim Glioblastom konnte bisher nicht gezeigt werden bzw. gilt allenfalls bei stark vorselektierten Patientenkollektiven (Grabenbauer 2004).

Weitere strahlentherapeutische Verfahren wie die Thermoradiotherapie (Sneed et al. 1998) oder die Neutroneneinfangtherapie (Laramore und Spence 1996) sind spezialisierten Zentren vorbehalten und bedürfen noch weiterer klinischer Studien.

2.5.3 Chemotherapie

Eine Chemotherapie kann vor, während und nach der Strahlentherapie sowie als Rezidivbehandlung durchgeführt werden. Am gebräuchlichsten ist die adjuvante Gabe, also die Durchführung einer Chemotherapie nach Abschluß der Strahlentherapie.

Substanzen wie Bromodesoxyuridin, welche die Empfindlichkeit von Tumorzellen gegenüber der Radiotherapie erhöhen sollen, werden während der Strahlenbehandlung gegeben. Die neoadjuvante Behandlung, also die Durchführung von Chemotherapiezyklen vor Beginn der Strahlentherapie wird untersucht, ein entscheidender Vorteil konnte aber noch nicht gezeigt werden (Mathieu et al. 2004). Die Therapie maligner Gliome mit chemischen Substanzen ist aufgrund ihrer schwierigen Zugänglichkeit im zentralen Nervensystem (Blut-Hirn-Schranke) und ihrer relativen Chemoresistenz (z. B. durch Mutationen von Onkogenen oder Tumorsuppressorgenen, Überexpression von Multiresistenzgenen) begrenzt. Dennoch haben sich einige Chemotherapeutika herauskristallisiert, welche erfolgreich zur Behandlung maligner Gliome verwendet werden. Als Einzeltherapeutikum wurden vor allem Nitrosoharnstoffderivate eingesetzt, seit einigen Jahren wird auch Temozolomid zunehmend häufiger verwendet. Im Rahmen von Polychemotherapieschemata werden zudem Procarbazin, Vincristin und VM26 eingesetzt. Am häufigsten wird das PCV (Procarbazin, CCNU, Vincristin) -Schema verwendet. In Europa werden aufgrund des günstigen Toxizitätsprofils oft ACNU und VM26 als Kombinationstherapie eingesetzt (Weller et al. 2003). In der Metaanalyse konnte für die nitrosoharnstoffbasierte Chemotherapie in Kombination mit tumorverkleinernder Operation und Strahlentherapie ein Zugewinn an medianer Überlebenszeit von 2 Monaten im Vergleich zur alleinigen neurochirurgischen und radiotherapeutischen Behandlung nachgewiesen werden (Stewart et al. 2002).

Bromodeoxyuridin (BrdU) wurde vielfach als strahlensensibilisierende Substanz in der Behandlung maligner Gliome eingesetzt und zeigte in Phase II-Studien zumindest bei anaplastischen Astrozytomen positive Resultate, eine aktuelle Phase III-Studie der RTOG, welche die Gabe von BrdU bei Patienten mit anaplastischen Astrozytomen zusätzlich zur Strahlentherapie und Chemotherapie mit PCV untersuchte, kam aber zu dem Ergebnis, daß sich für die Patienten durch die zusätzliche Gabe von BrdU kein Überlebensvorteil ergab (Prados et al. 2004).

Das seit April 1999 in Deutschland für die Behandlung von Glioblastomrezidiven zugelassene Alkylans Temozolomid wird in den letzten Jahren zunehmend auch für die Ersttherapie von malignen Gliomen verwendet (Stupp et al. 2002, Chibbaro et al. 2004). Diese Substanz hat eine gute Liquorgängigkeit, ist oral applizierbar und gut verträglich mit wenig Nebenwirkungen auch bei der Applikation über einen längeren Zeitraum (Brada et al. 2001). In einer vergleichenden Studie (Yung et al. 2000) zeigte sich

Temozolomid in der Behandlung von Glioblastomrezidiven bezüglich der Länge des rezidivfreien Intervalls gegenüber Procarbazin überlegen und verursachte weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen, fernerhin waren die gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsparameter der Temozolomidpatienten besser. Temozolomid wird inzwischen auch als Kombinationspräparat in unterschiedlichen Polychemotherapieschemata zur Behandlung von Glioblastomrezidiven untersucht und zeigt auch hier eine relativ gute Verträglichkeit und leichte Verbesserungen des progressionsfreien Intervalls (z. B. Gruber und Buster 2004, Chua et al. 2004). Der lebensverlängernde Effekt der adjuvanten (Poly-) Chemotherapie konnte bislang überwiegend bei vorselektierten Kollektiven mit jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand und Grad III-Tumoren gezeigt werden, so daß der Einsatz bei der Ersterkrankung mit Glioblastoma multiforme noch umstritten ist. Aufgrund der uneinheitlichen Datenlage werden Patienten mit Grad-III-Gliomen derzeit noch zentrumsabhängig unterschiedlich behandelt. Eine adjuvante Chemotherapie ist noch nicht Standard bei der Erstbehandlung von anaplastischen Astrozytomen, während für Grad-IV-Gliome der Einsatz einer Chemotherapie in der Ersttherapie noch gänzlich in Frage steht (Hau und Bogdahn 2004).

Einen Sonderstatus nehmen Tumoren mit oligodendroglialen Anteilen ein. Diese sprechen besser auf eine Chemotherapie an. PCV und Temozolomid sind die Substanzen, welche bei oligodendroglialen Tumoren lebensverlängernde Wirkung gezeigt haben (Jeremic et al. 2004). Es konnten fernerhin molekulargenetische Subtypen identifiziert werden, welche aufgrund des verbesserten Ansprechens auf Chemotherapie prognostisch günstig sind (Ino et al. 2001).

Um die Wirksamkeit einer Chemotherapie zu erhöhen, sind verschiedene Methoden erprobt worden. Hierzu zählen die intraoperative lokale Einbringung (Instillation) von zytotoxischen Substanzen, die intraarterielle Applikation von Chemotherapeutika und die Hochdosis-Chemotherapie. Bei umschriebenen Patientenkollektiven konnte das Einbringen von biologisch abbaubaren „Wafers“ mit BCNU eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit um 1 Monat bewirken (Westphal et al. 2003), die intraarterielle Applikation wurde aufgrund ihrer erheblichen Toxizität wieder verlassen (Shapiro et al. 1992). Bei der Hochdosis-Chemotherapie sind bisher lediglich die Ergebnisse bei den Oligodendrogliomen nicht enttäuschend gewesen (Burton und Prados 1999).

Insgesamt ist zu konstatieren daß die Suche nach neuen und effektiveren Wirkstoffen wie auch die Suche nach günstigen Kombinationen und Applikationen weiterhin

notwendig ist. Eine Übersicht über derzeit in der Erprobung befindliche Substanzen und Kombinationen geben Hau und Bogdahn (2004).

2.6 Behandlungsergebnisse

2.6.1 Operative Therapie

Eine möglichst umfassende Resektion der Tumormasse, welche aufgrund des infiltrativen Wachstums und der schlechten Abgrenzbarkeit der malignen Gliome allerdings vor allem eine zytoreduktive Funktion hat, verbessert die Prognose sowohl von anaplastischen Astrozytomen als auch von Glioblastoma multiforme. Eine über einen Zeitraum von 24 Jahren durchgeführte Analyse von 21.493 Patienten mit primären malignen Hirntumoren ergab, daß Patienten, bei welchen lediglich eine Biopsie durchgeführt wurde, verglichen mit den teilresezierten Patienten unabhängig von der Histologie schlechtere relative Überlebensraten hatten (Barnholtz-Sloan et al. 2003).

Lacroix et al. (2001) konnten in einer retrospektiven Analyse von 416 Patienten mit Glioblastoma multiforme nachweisen, daß eine Resektion von 98% oder mehr des makroskopisch sichtbaren Tumolvolumens einen deutlichen positiven Effekt auf die Verlängerung der Überlebenszeit hatte. Die Gruppe der Patienten, bei denen eine Resektion von 98% oder mehr des makroskopisch sichtbaren Tumolvolumens durchgeführt wurde, zeigte eine mediane Überlebenszeit von 13 Monaten, die Patienten mit einem geringeren Resektionsvolumen zeigten eine mediane Überlebenszeit von 8,8 Monaten.

Auch für infiltrative niedriggradige Gliome konnte in einer retrospektiven Studie (Schmidt et al. 2003) gezeigt werden, daß das rezidivfreie Intervall bei Patienten, welche eine größtmögliche Tumorresektion erhalten hatten, mit 49 Monaten länger war als bei Patienten nach einer subtotalen Resektion (25 Monate) oder Biopsie (24 Monate).

Einschränkend ist hierzu natürlich anzumerken, daß nicht oder schlecht operable Patienten ohnehin eine schlechtere Prognose haben, da entweder der Tumor sehr nah an essenziellen Hirnarealen liegt bzw. diese bereits infiltriert hat, oder es sich um ältere Patienten und Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand handelt.

2.6.2 Operation und Strahlentherapie

1979 veröffentlichten Walker et al. eine retrospektive Untersuchung, welche die Ergebnisse von drei Studien der Brain Tumor Study Group zur Behandlung maligner Gliome zusammenfaßte. Hier wurden die Überlebenszeiten von 621 Patienten mit malignen Gliomen verglichen, welche unterschiedliche Therapien erhielten. Die 194 Patienten, welche operiert, aber nicht bestrahlt wurden, hatten eine mediane Überlebenszeit von 18 Wochen. Die 56 Patienten, welche eine Operation und 50 Gy Strahlentherapie erhielten, hatten eine mediane Überlebenszeit von 28 Wochen. Die 33 Patienten, welche eine Operation und 55 Gy Strahlentherapie erhielten, hatten eine mediane Überlebenszeit von 36 Wochen. Die 270 Patienten, welche eine Operation und 60 Gy Strahlentherapie erhielten, hatten sogar eine mediane Überlebenszeit von 42 Wochen. Die Patientengruppen waren bezüglich der Faktoren Alter, Histologie und Klinik (Karnofsky-Index) vergleichbar. Die Unterschiede in der medianen Überlebenszeit waren statistisch signifikant. Diese Untersuchung untermauerte die Bedeutung der Kombination von Operation und Strahlentherapie als Standardtherapie der malignen Gliome. Auch neuere Untersuchungen belegen die Überlegenheit von Operation und postoperativer Radiotherapie gegenüber der alleinigen Operation (Laperriere et al. 2002).

2.7 Prognostische Kriterien

2.7.1 Patientenbezogen

Als aussagekräftigste Variable mit prognostischer Bedeutung, die auch einer multivariaten Analyse standhält, konnte bei Patienten mit malignen Gliomen das Alter der Patienten bei Diagnosestellung identifiziert werden (Barker et al. 1996). In der Altersgruppe bis 45 Jahre bei Diagnosestellung lag in der Studie von Würschmidt die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit malignen Gliomen nach Operation und Radiotherapie bei 17,9 Monaten, verglichen mit 12,9 Monaten in der Altersgruppe 46-61 Jahre und 9,7 Monaten in der Altersgruppe über 61 Jahre. (Würschmidt et al. 1995). Eine weitere wichtige Variable, die mit der Überlebenszeit positiv korreliert, ist der Karnofsky-Status (KPS) bei Diagnosestellung; weniger bedeutsam erscheinen Faktoren wie Symptombdauer und neurologische Defizite (Grabenbauer 2004). Da der Karnofsky-Status allerdings auch stark mit dem Alter korreliert (Gilbert et al. 2000), wird er in

einigen Studien nicht zusätzlich zum Alter erhoben.

2.7.2 Tumorbezogen

Ein wesentlicher prognostischer Faktor bei Gliomen ist die histologische Diagnose, sowohl bezogen auf die Therapieplanung als auch auf die Überlebenszeit. Für niedriggradige Gliome werden nach 10 Jahren Überlebensraten nach Therapie von 21% und 16% selbst nach 20 Jahren berichtet (Laws et al. 1984). Bei höhermalignen Gliomen stellte eine prospektive randomisierte Studie mit 626 Patienten der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) und der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) nach Therapie für anaplastische Astrozytome eine mittlere Überlebenszeit von 28 Monaten und eine 18-Monats-Überlebensrate von immerhin 62% fest, während das Glioblastoma multiforme bei 8 Monaten mittlerer Überlebenszeit und nur 15% 18-Monats-Überlebensrate lag (Chang et al. 1983). Allerdings kommt hinzu, daß die Patienten mit anaplastischen Astrozytomen im Schnitt 10 – 20 Jahre jünger sind als Patienten mit Glioblastoma multiforme, so daß die bessere Prognose der anaplastischen Astrozytome eher aus der Kombination von jüngerem Lebensalter und Histologie begründbar ist als aus der Histologie allein (Brada und Yung 2000). Für anaplastische Astrozytome ist ein Zugewinn an Lebenserwartung durch Strahlentherapie zusätzlich zur konventionellen externen Bestrahlung z. B. durch Brachytherapie nicht belegt und ist deshalb bei Patienten mit dieser histologischen Diagnose nicht Standard. Dafür scheinen anaplastische Astrozytome besser auf adjuvante Chemotherapie anzusprechen als Glioblastome (Prados und Levin 2000).

2.7.3 Therapiebezogen

Prognostisch relevant ist bei Patienten mit chirurgischen Eingriffen die Ausdehnung der Resektion bzw. das Resttumorvolumen, da eine größtmögliche Tumorentfernung die Überlebenszeit erhöht (Devaux et al. 1993). Strahlentherapeutisch wurde für die Gesamtdosis (GHD) nur hinsichtlich einer Minstdosis von über 50 Gy eine positive Bedeutung nachgewiesen (Walker et al. 1979). Verglichen mit Patienten, die postoperativ eine GHD von 60-80 Gy erhielten, konnte in der Studie von Nakagawa et al. (1998) bei Patienten, die postoperativ eine GHD von 90 Gy erhielten, keine Verlängerung der Überlebenszeit beobachtet werden. Die lokale Kontrolle in der

Hochdosisgruppe war zwar besser, doch dafür war die Strahlennekroserate in dieser Gruppe erhöht. Fernerhin fanden Kiebert et al. 1998 (EORTC trial 22844), allerdings in einer Studie zur Strahlenbehandlung von niedrigmalignen Gliomen, eine negative Korrelation zwischen Dosishöhe und Lebensqualität.

2.8 Lokale Ausbreitung

2.8.1 Pathologie, Pathohistologie und Tumorbilogie

Auch wenn hochmaligne Gliome in sehr unterschiedlichen Formen auftreten können, präsentieren sie sich gewöhnlich als dreischichtiges Phänomen: ein oder mehrere nekrotische Areale im Zentrum, umgeben von einem Saum variabler Breite mit einer hohen Zelldichte von teilweise bizarr verformten Zellen, und weiter außen eine Region, in der sich diffus infiltrierende maligne Zellen mit einem teilweise höheren Differenzierungsgrad in weniger hoher Zelldichte finden lassen (Burger 1988), welche mit Schnellschnittmethoden nicht sicher als Tumorzellen identifizierbar sind. Diese Tumorzellen weisen in vitro eine hohe Motilität auf, ein Hinweis auf ihre invasive Kapazität. Dieses Ausbreitungsschema konnte auch im Tierversuch nachgewiesen werden, wo maligne Gliomzellen in Versuchstiere injiziert wurden. Hier ließen sich ebenfalls Tumorzellen jenseitig des Bereichs der Blut-Hirn-Schrankenstörung, der Tumervaskularisierung und der soliden Tumormasse nachweisen, alles Parameter, die in der Diskussion um die Sichtbarmachung der Tumorgrenzen eine Rolle spielen (Silbergeld und Chicoine 1997). Histopathologische Untersuchungen identifizieren den Infiltrationsmodus des Tumors als entlang von kompakten Fasersträngen wie dem Corpus callosum und der Gratioletschen Sehstrahlung (Maxwell 1946) und entlang dem subependymalen Gewebe sowie durch Aussaat über den cerebrospinalen Liquor, sofern der Tumor Zugang zum Liquorsystem hat, aber auch als transkortikal. Bei der Ausbreitung über den Liquor ist sowohl eine Streuung innerhalb der Ventrikel als auch über den Subarachnoidalraum beobachtbar (Arita et al. 1994, Tamura et al. 1993). Eine Metastasierung außerhalb des ZNS ist äußerst selten, kommt jedoch vor (Trattnig 1990). Tierexperimente legen die Vermutung nahe, daß die geringe Neigung zur Metastasierung keine natürliche Eigenschaft der malignen Gliome ist, sondern durch die spezifischen topographischen Gegebenheiten des Gehirns bedingt ist (Huang et al.

1995).

2.8.2 Lokalisation

Bei Erwachsenen sind maligne Gliome überwiegend supratentoriell (Atlas 1991) zu finden. In der Reihenfolge der Häufigkeit der betroffenen Hirnregion treten sie vorwiegend frontal, parietal und temporal auf, ohne daß die rechte oder die linke Hirnhälfte bevorzugt wird. Beidseitige oder zentrale Prädilektionsstellen sind selten, aber um so schwieriger zu behandeln, da insbesondere die zentralen Tumoren weder der operativen noch der radiologischen Therapie leicht zugänglich sind (Barker et al. 1996).

2.8.3 Blut-Hirn-Schranke

Die Ausbildung einer gliomassoziierten mikrovaskulären Hyperpermeabilität mit dadurch bedingten vasogenen Ödemen der Hirnsubstanz ist einer der wesentlichen Faktoren für die ungünstige Prognose von malignen Gliomen (Vajkoczy et al. 1998). Diese faktische Aufhebung der Blut-Hirn-Schranke wurde mit der Sekretion von VEGF durch die Tumorzellen sowie durch sie umgebende nicht entartete Astrozyten in Verbindung gebracht (Nagashima et al. 1999). Weiterhin konnte im Tiermodell gezeigt werden, daß auch die Strahlentherapie die Permeabilität der Tumorgefäße erhöht (Krueck et al. 1994). Die Hyperpermeabilität der tumoralen Gefäßneubildungen wird diagnostisch genutzt, da sie in der CT und der MRI zur Kontrastmittelanreicherung im erkrankten Gewebe führen (Watanabe et al. 1992).

2.8.4 Sekundäre Glioblastome

Niedrigmaligne Gliome weisen im Rezidivfall häufig eine höhergradige, maligne Histologie auf (Rudoler et al. 1998). Als Ursache hierfür wird die vorgezeichnete Transformation von niedrigmalignen zu höhermalignen Gliomen angenommen, was durch Ergebnisse der Molekularbiologie gestützt wird. Es war möglich, eine kontinuierliche Zunahme von Genomdefekten bei sich im Verlauf zunehmend entdifferenziert präsentierenden Tumoren darzustellen (Weber et al. 1996). Diese Progression spiegelt sich auch in den Gradierungssystemen wieder (Kleihues et al.

2002). Allerdings haben diese sogenannten sekundären Glioblastome eine etwas günstigere Prognose, so daß hier auch andere molekulare Entstehungswege möglich erscheinen (Wiestler und Schmidt 1998). Zum anderen spielen sicher auch die aggressiven Therapieformen der Strahlen- und Chemotherapie bei der Entdifferenzierung niedrigmaligner Gliome eine Rolle, ohne daß hier jedoch der Kausalzusammenhang aufgezeigt werden konnte (Hellwig et al. 1995).

2.9 Bildgebung

Die Schwierigkeiten der Nutzung von bildgebenden Verfahren in Diagnostik und Prognose maligner Gliome sind bereits angesprochen worden. Aber auch für die Planung und Durchführung der Therapie maligner Gliome sind CT und MRI trotz der bekannten Probleme unverzichtbar. Burger et al. konnten nachweisen, daß die Masse des neoplastischen Gewebes innerhalb des Kontrastmittel anreichernden Bereiches sowie der peritumoralen hypodensen Areale in der CT liegt. Die genauen Grenzen der Läsion können in der CT jedoch nicht sicher festgestellt werden, da sie sowohl größer als auch kleiner als die Ausdehnung der peritumoralen hypodensen Areale sein können (Burger et al. 1988). Das Ansprechen des Tumors auf eine Therapie kann zudem neben der verbesserten Klinik und dem verminderten Bedarf an Kortikoiden auch an der Größenabnahme des Kontrastmittel anreichernden Bereiches in der Bildgebung festgestellt werden. Allerdings ist die exakte Feststellung der Tumorgroße allein auf Grundlage der Kontrastmittelanreicherung schwierig. Die Kontrastmittel anreichernden Ränder eines malignen Glioms haben oft sehr unregelmäßige Formen. Variationen in der Durchführung der Bildgebung haben großen Einfluß auf die Interpretation der Bilder. Der zeitliche Ablauf der Bildgebung nach Kontrastmittelgabe und Veränderungen der Darstellungsebene verändern die scheinbare Ausdehnung des Kontrastmittel anreichernden Gewebes in CT und MRI. Fernerhin verändern Operationen, Kortikoide und hohe Strahlendosen den Kontrastmittel anreichernden Bereich (Brada und Yung 2000).

In der T2-gewichteten Aufnahme reichen die veränderten Areale in der MRI oft weit in Gebiete hinein, in denen die CT unauffällig ist. Anhand von Biopsaten konnten in diesen veränderten Arealen, und selbst jenseits von ihnen, infiltrierende maligne Zellen nachgewiesen werden (Kelly et al. 1987b). Dabei ist die MRI ein guter Indikator für den Wassergehalt von Gewebe und damit präzise in der Dimensionierung von Ödemen.

Prinzipiell kann ein morphologisches Verfahren jedoch nicht zwischen Ödemen, die durch diffus infiltrierende Tumorzellen verursacht werden, und solchen, die etwa durch Radiotherapie oder Operationen entstanden sind, unterscheiden. Die Veränderungen in der Intensität von T1- wie T2-gewichteten Aufnahmen sind abhängig von unspezifischen Veränderungen der Gewebszusammensetzung, insbesondere eben des Gehalts an freiem Wasser und bestimmter Lipide. Sie sind so ein guter Indikator für den Grad der Ödemisierung, des Myelinverlusts oder anderer degenerativer Erkrankungen. Dementsprechend ist T1- und T2-gewichtete MRI allein nicht in der Lage, den Grad maligner Gliome sicher festzustellen (Komiya et al. 1987). Allerdings korreliert die zunehmende Signalheterogenität maligner Gliome mit dem zunehmenden Entdifferenzierungsgrad, insbesondere auf T2-gewichteten Aufnahmen, und kann hier zumindest als Indikator genutzt werden (Watanabe et al. 1992).

Die routinemäßige Verwendung von MRI hat jedoch nachweislich zu einer Verbesserung der Überlebenszeit von Patienten mit malignen Gliomen geführt. In einer retrospektiven Untersuchung verglichen Fujimura et al. (2004) ältere Patienten (> 60 J.) mit einem anaplastischen Astrozytom oder Glioblastoma multiforme, bei denen keine präoperative MR-Bildgebung durchgeführt wurde, mit Patienten, bei denen präoperative MR-Bilder angefertigt wurden und mit Patienten, welche präoperative MRI und funktionelles brain mapping sowie intraoperatives Navigationssystemmonitoring erhielten. Die mediane Überlebenszeit in der ersten Gruppe war 8,8 Monate, in der zweiten Gruppe 12,7 Monate und in der dritten Gruppe 17,6 Monate. Die Glioblastome für sich genommen hatten jeweils kürzere Überlebenszeiten (erste Gruppe: 6 Monate, zweite Gruppe 11,7 Monate, dritte Gruppe 16 Monate). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant. Es konnte somit gezeigt werden, daß die Verbesserung der Bildgebung zu einer Verlängerung der Überlebenszeit beitragen konnte.

2.10 Multifokale Ausbreitung

Multifokale Gliome sind lange Zeit als selten angesehen worden. In einem Überblick von Barnard und Geddes über die publizierten postmortalen Untersuchungen 1912-1980 schwanken die Angaben mit einer Ausnahme (Scherer 1940) zwischen 9,1% und 2,3% der untersuchten Gliome. Sie selbst kamen bei 241 Autopsien von Patienten mit Gliomen auf 18 (7,5%) genuin multizentrische Gliome bei 40 Fällen mit multifokaler

Inzidenz (Barnard und Geddes 1987). Multiple separate Läsionen bei Diagnosestellung sind jedoch seltener. Von 1047 Gliompatienten präsentierten sich in der Studie von Choucair et al. nur 1,1% initial mit multiplen Läsionen (Choucair et al. 1986). Die Zunahme an multifokalen Gliomen in neueren Studien ist möglicherweise den zunehmend wirksameren Behandlungsmethoden zu verdanken, die eine bessere lokale Kontrolle des Primärherdes ermöglichen und so den weiter ausschwärmenden Zellen Zeit zum Wachstum geben (Kyritsis et al. 1993). Umgekehrt muß ein Tumor, der sich als unizentrisch präsentiert, nicht so entstanden sein. Er kann auch durch das Verschmelzen mehrerer Herde entstehen. Insgesamt ist zu konstatieren, daß die infiltrative Natur der malignen Gliome es schwer macht zu entscheiden, ob sich Läsionen separat entwickelt haben oder eine Verbindung zwischen ihnen besteht. Dies hatte einige Autoren sogar dazu geführt, maligne Gliome als Erkrankung des ganzen Gehirns zu sehen (Madison et al. 1994).

2.11 Ausbreitungsmuster bei unbehandelten Patienten

Bei unbehandelten Patienten erfolgt die Ausbreitung von Glioblastomen so gut wie immer lokal, meist nach dem oben beschriebenen Muster von zentraler Nekrose, zelldichtem Ring und diesen umgebender ödematöser Zone mit diffuser Infiltration von malignen Zellen, mit der Folge, daß lokale Masseneffekte und die Zerstörung funktionell wichtiger Strukturen nach lokaler Invasion schwere bis letale Folgen für den Patienten haben (Zimmerman 1991). Bei histopathologischen Untersuchungen von resezierten Hirnteilen und autoptischen Ganzhirnschnitten von unbehandelten Patienten fanden Burger et al. allerdings bei keinem der Präparate infiltrierende Tumorzellen jenseits von 3 cm vom Rand des nekrotischen Areal, vermuteten aber, daß auch dort vereinzelte Tumorzellen vorhanden seien, da in der Vergangenheit selbst großzügige Lobektomien nicht in der Lage waren, Glioblastome komplett zu extirpieren. Im zelldichten Ring um die zentrale Nekrose fanden sich zahlreiche große, dünnwandige Kapillaren und Venen sowie massive Gefäßproliferation und -neubildung. Zytologisch dominierten dort kleine anaplastische Zellen, größere, teilweise bizarr verformte Zellen und kleine fibrillenreiche Zellen (Burger et al. 1983).

2.12 Rezidivmuster bei behandelten Patienten

2.12.1 Pathologie

Die Pathologie behandelter Gliome unterscheidet sich nicht wesentlich von denen unbehandelter Patienten. Auch hier rezidiert der überwiegende Teil der Patienten radiographisch im Bereich des Primärtumors bzw. in dessen unmittelbarer Nähe. Allerdings ist hier die diffuse Infiltration des radiographisch hypodensen, ödematösen Areals sowie unauffälliger Hirnteile meist wesentlich weiter fortgeschritten. Infiltrierende Tumorzellen können weit jenseits des zelldichten Rings und des hypodensen ödematösen Areals gefunden werden (Silbergeld und Chicoine 1997). Häufig sind die kontralaterale Hirnhälfte und andere entfernter liegende Hirnteile betroffen. Auch histopathologisch ist das Bild verändert. Die Gefäßproliferation und -neubildung im zelldichten Ring ist ausgeprägter. Eine Pseudopalisadierung entlang der Ränder der nekrotischen Areale ist häufig. Fernerhin ist in den Resektionshöhlen fibrotisches und nekrotisches Gewebe zu finden, gelegentlich auch Zysten. Histopathologisch dominieren massenhaft kleine anaplastische Zellen - wesentlich homogener als bei unbehandelten Läsionen. Große, bizarr verformte Zellen beschränken sich im wesentlichen auf das originale Tumorbett und sind möglicherweise auch Folge der Therapie (Burger et al. 1983).

2.12.2 Bildgebung

Auch in der bildgebenden Diagnostik findet sich der überwiegende Teil der Rezidive in der unmittelbaren Nähe der Primärläsion. In der Studie von Liang et al. rezidierten sogar alle 42 Patienten posttherapeutisch innerhalb von 2 cm Entfernung von der radiographisch als Kontrastmittelanreicherung definierten primären Läsion (Liang et al. 1991). Dieses trifft jedoch vor allem auf die Patienten zu, die mit der gängigen Therapie, also Operation plus externe Strahlentherapie bis 60 Gray behandelt wurden.

Dosisescalationsstudien zeigen, daß bei Strahlendosen von 90 Gray zwar die Anzahl der Lokalrezidive zurückgeht, dafür aber die Anzahl der Strahlennekrosen sowie weiter entfernt gelegener Rezidive zunimmt, ohne daß sich die Überlebenswahrscheinlichkeit wesentlich ändert (Nakagawa et al. 1998). Auch bei der Therapie mit Seedimplantaten ist die Rate der Fernrezidive erhöht (Sneed et al. 1994).

Schwierigkeiten macht bei der radiologischen Diagnostik von Gliomrezidiven die

Differenzierung von Tumorrezidiv und Behandlungsfolgen. Mit den üblichen bildgebenden Verfahren (CT, MRI) sind therapiebedingte Gewebsnekrosen von Tumorrezidiven nicht klar abzugrenzen. Hier können nur Biopsien oder möglicherweise funktionelle, d. h. die Stoffwechselleistung darstellende Verfahren wie die PET (positron emission computed tomography) (Roelcke und Leenders 1998) oder die SPECT (single photon emission computed tomography) helfen, da auch Kontrastmittelbilder mit CT oder MRI lediglich die Areale des Zusammenbruchs der Blut-Hirn-Schranke darstellen können. Diese Zusammenbrüche der Blut-Hirn-Schranke aber können unterschiedliche Ursachen haben.

3 MATERIAL UND METHODEN

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Kohortenstudie, die Bildmaterial und Akten von Patienten der Strahlenklinik (Bereich Radioonkologie) der Charité Berlin aus dem Zeitraum von 1988 bis 1997 ausgewertet. Alle CT- und MR-Bilder wurden vom Verfasser beurteilt und dann mit einem Referenzradiologen überprüft.

3.1 Erhobene Daten

Erhoben wurden das Alter zum Zeitpunkt der Therapie, Geschlecht, Diagnose und Tumorgrad, Todeszeitpunkt, Bestrahlungstechnik, Therapiezeitraum, Operationen sowie Kortison- und Chemotherapie.

Nach ihrer Lokalisation wurden die Tumoren bezüglich der Höhe ihres Ursprungs in supra- und infratentoriell, nach der Hirnhälfte in links, rechts oder beidseitig sowie nach dem Hirnareal in frontal, parietal, temporal, okzipital, zentral und multifokal eingeteilt. Für jede radiologische Aufnahme wurde festgehalten: Datum, Technik (CT, MR, mit/ohne Kontrastmittel), Lokalisation, Tumorausdehnung in drei Ebenen, Operationsdefekte, Kontrastmittelanreicherung, Masseneffekte, Hirndruckzeichen und Ödeme. Festgehalten wurde außerdem die Ausdehnung des Primärtumors und seine Lokalisation in bezug auf den Strahlengang, für Rezidive ebenfalls deren Ausdehnung sowie die Lokalisation in bezug auf den Primärtumor und den Strahlengang.

3.1.1 Patienten

In die Untersuchung einbezogen wurden alle Patienten, die im Zeitraum vom 6. 7. 1988 bis zum 25. 6. 1997 im Virchow-Klinikum eine Strahlentherapie zur Behandlung von intrakraniellen Raumforderungen begonnen hatten. Insgesamt wurden die Daten von 227 Patienten erhoben. Aufgrund der Ausschlußkriterien gingen davon jedoch nur 111 Patienten in die Auswertung ein.

3.1.2 Nachsorge

Die Nachsorge der ausgewerteten Fälle fand nach Abschluß der Strahlentherapie durch regelmäßige Vorstellungen der Patienten in der Ambulanz der Strahlenklinik der Charité Berlin statt. Es wurden alle auf die Strahlenbehandlung folgenden MR- und CT-Bilder bis zur letzten Kontrolluntersuchung begutachtet. Im Mittel betrug die Zeit vom Beginn der Strahlentherapie bis zur letzten begutachteten Kontrolluntersuchung 7,8 Monate (Median: 4,4 Monate). Durchschnittlich wurden pro Patient 3 Aufnahmen (Nativ und Kontrast) ausgewertet.

3.1.3 Ausschlußkriterien

Ausgewertet wurden Patienten, die an einem Tumor der Hirnsubstanz litten und deshalb in dem genannten Zeitraum mit einer externen Strahlentherapie behandelt wurden. Es mußte mindestens ein weiteres CT- oder MR-Bild nach Beginn der Strahlentherapie zur Auswertung verfügbar sein. Bei 59 Patienten lag eine solche Aufnahme nicht vor. Von den Patienten, bei denen CT- oder MR-Bilder nach Therapiebeginn vorhanden waren, war bei 28 Personen die intrakranielle Raumforderung durch die Metastase eines nicht hirneigenen Tumors bedingt. Deshalb wurden sie von der Auswertung ausgeschlossen. Ein B-Zell-Lymphom, ein malignes Melanom, ein Plasmozytom, ein Optikusscheidenmeningeom und ein maligner peripherer Nervenscheidentumor wurden ebenfalls ausgeschlossen. Ferner wurden nicht weiter ausgewertet: 11 Grad II Astrozytome, 7 Oligodendrogliome, zwei Hypophysenadenome, ein Ependymom, ein Pinealoblastom sowie zwei histologisch nicht verifizierte hirneigene Tumoren.

3.2 Vorbehandlung und adjuvante Therapien

Bei allen eingeschlossenen Patienten bestand die histologisch gesicherte Diagnose eines anaplastischen Astrozytoms oder eines Glioblastoms. Bei 6 Patienten (5,4%) war allerdings die Form des chirurgischen Eingriffes (Biopsie, Teilresektion mit makroskopisch sichtbarem Resttumor, Resektion des Tumors makroskopisch im Gesunden) nicht mehr rekonstruierbar. Ein Patient hatte Zytostatika erhalten. 87,4% der Fälle (97 Patienten) erhielten eine supportive Therapie mit Cortikosteroiden. Ein Patient

war bereits mit externer Strahlentherapie vorbehandelt. Er erhielt 54 Gy auf den Primärherd und weitere 29 Gy auf einen Sekundärherd im Kleinhirn ein Jahr nach Beginn der ausgewerteten Strahlentherapie. Drei Patienten wurden mit einer stereotaktischen Seedimplantation vorbehandelt. Zwei Patienten erhielten parallel zur Radiatio eine interstitielle Hyperthermiebehandlung.

3.3 Operationen

Bei allen Patienten wurde, meist kurz vor Beginn der Strahlentherapie, entweder eine Biopsie, eine Teilresektion mit makroskopisch sichtbarem Resttumor oder eine komplette Resektion, also eine Resektion, bei der kein makroskopisch sichtbarer Resttumor zurückblieb, durchgeführt. Dies wird im Ergebnisteil ausgeführt.

3.3.1 PE-Verfahren

Für die Biopsien wurden die Patienten mit Hilfe eines stereotaktischen Rahmens stabil fixiert. Die Probeentnahmen fanden unter computertomographischer Kontrolle in lokaler Anästhesie statt.

3.3.2 Operationsverfahren

Die Operationen fanden unter Vollnarkose statt. Zur Fixierung wurde eine Mayfield-Stütze verwendet. Die Resektionen wurden entsprechend der Lokalisation mit einer größtmöglichen Entfernung der makroskopisch sichtbaren Tumormasse durchgeführt.

3.4 Sicherung der Histologie

Bei allen Patienten wurden entweder Biopsate oder Resektate entnommen und in der Pathologischen Abteilung des Universitätsklinikums Benjamin Franklin (vormals UK Steglitz) untersucht und klassifiziert.

3.5 Externe Strahlentherapie

3.5.1 Technik

3.5.1.1 Geräte

3.5.1.1.1 Dynaray-CH20

Der Dynaray-CH20 ist eine für die Strahlentherapie mit hochenergetischen Photonen oder Elektronen genutzte Linearbeschleuniger-Anlage. Sie erlaubt die Wahl einer festen Röntgenspannung von 8 oder 16 MV und von sieben Elektronenstrahlenenergien zwischen 5 und 20 MeV.

3.5.1.1.2 Brown Boveri 45-MeV-Betatron

Mit diesem Kreisbeschleuniger können sowohl hochenergetische Röntgenstrahlen von 45 MV als auch Elektronenstrahlen im Bereich von 5 bis 35 MeV produziert werden.

3.5.1.1.3 Mevatron (KD 1)

Die mit dem Linearbeschleuniger Mevatron mögliche Röntgenstrahlung kann eine Beschleunigungsspannung von 6 oder von 20 MV haben. Die Dosisleistung beträgt 3 Gy/min +/- 3 % bei einem 10 x 10 cm Feld in 1 m Abstand. Für die Elektronenstrahlung sind Energien von 6, 9, 12, 15 und 18 MeV möglich. Hier beträgt die Dosisleistung 3 Gy/min +/- 3 % bei einem 15 x 15 cm Feld in 1 m Abstand.

3.5.1.1.4 Digitales Mevatron (KD 2)

Dies ist ein digital gesteuerter Elektronen-Linearbeschleuniger, der zwei Röntgenenergien von 6 und 18 MV und 6 Elektronenenergien erzeugen kann. Die Energiestufen sind durch die Einstellungen der Steuerungselektronik fest vorgegeben. Es besteht die Möglichkeit der individuellen Feldanpassung mittels Multileaf-Kollimator (MLC).

3.5.1.2 Planungsmethoden

Als Tumorzvolumen wurde der radiologisch sichtbare Kontrastmittel anreichernde Bereich definiert.

Bis zum Februar 96 (76 Patienten) wurde mit der zweidimensionalen CT-Planung gearbeitet. Es wurde also nur in einer für das Zielvolumen repräsentativen Ebene, der transversalen Ebene, die Bestrahlungsplanung vorgenommen, gewöhnlich in der Zentralebene. Bestrahlt wurden das makroskopische Tumorzvolumen plus 3 cm Sicherheitsabstand, mit einem Dosismaximum von 100 % und 85 % umschließend.

Vom Februar 1996 bis zum März 1997 (24 Patienten) wurde eine dreidimensionale Planung mit dem Helax-3D durchgeführt. Hier liefert eine Serie von CT-Schnitten die räumliche Information zur Erstellung des Patientenmodells. Bestrahlt wurden das Tumorzvolumen bzw. das Operationsgebiet plus Resttumor und eine Sicherheitsmarge von 2 bis 2,5 cm. Die Dosis im Zielvolumen lag im Bereich von 95 bis 107 %.

Seit März 1997 (11 Patienten) wurde nach dreidimensionaler Planung mit dem Helax-3D zunächst das Tumorzvolumen plus 2,5 cm Sicherheitsabstand bis 60 Gy bestrahlt und mit einem Boost auf das Tumorzvolumen plus 0,5 cm Sicherheitsmarge auf 70 Gy aufgesättigt.

3.5.2 Dosis

Bis Februar 1996 wurden hochmaligne Gliome mit höchstens 60 Gy Gesamtherddosis bestrahlt. Patienten, die nach diesem Zeitpunkt eine Therapie begannen, erhielten eine Bestrahlung mit 70 Gy Gesamtherddosis.

3.6 Chemotherapie

Keiner der ausgewerteten Patienten wurde vor Beginn oder während der Strahlenbehandlung mit einer Chemotherapie behandelt. Ein Rezidiv wurde chemotherapeutisch nachbehandelt (s. u.).

3.7 Rezidivbehandlung

3.7.1 Operative Re-Interventionen

Insgesamt wurden 13 Patienten nach der Strahlentherapie operiert. Bei 12 Patienten (10,4% aller ausgewerteten Patienten) wurde ein operativer Eingriff nach Beginn der Strahlentherapie vorgenommen, bei einem Patienten (0,7% der ausgewerteten Patienten) wurden drei Eingriffe vorgenommen. Bei letzterem handelte es sich um eine Seedexplantation und zwei Biopsien. Von den übrigen Patienten wurden 6 mit Teilresektionen und einer mit der Totalresektion von Rezidivtumoren, zwei mit Shuntimplantationen sowie ein Patient mit einer Abszeßaussäumung behandelt. Ferner wurde bei einem Patienten eine Biopsie vorgenommen. Bei einem Patienten konnte die poststrahlentherapeutische Operationsindikation nicht mehr ermittelt werden.

3.7.2 Strahlentherapeutische Rezidivbehandlung

Ein Patient wurde nach dem Rezidiv seines Primärtumors mit einer Radiotherapie von 20 Gy ein Jahr nach der ersten Strahlentherapie nachbehandelt.

3.7.3 Chemotherapeutische Rezidivbehandlung

Ein Patient (histologische Diagnose: anaplastisches Astrozytom) wurde 8 Monate nach Abschluß der Strahlentherapie mit zwei Zyklen Cisplatin und BCNU behandelt.

3.8 Vorhandene Bildgebung

Bei 25 Patienten (22,5%) waren lediglich CT-Bilder vorhanden. Bei 26 Patienten (23,4%) waren CT- und MR-Bilder vor Beginn der Strahlentherapie vorhanden, danach jedoch nur CT-Bilder. Bei 13 Patienten (11,7 %) waren vor Beginn der Strahlentherapie nur CT-Bilder vorhanden, nach der Strahlentherapie sowohl CT- als auch MR-Bilder. Bei 47 Patienten (42,3%) waren MR-Bilder sowohl vor als auch nach Beginn der Strahlentherapie vorhanden.

3.9 Rezidivanalyse: Methodik

3.9.1 Vorgehen

Das Ergebnis der Strahlentherapie wurde durch den Vergleich der CT- und MR-Bilder unmittelbar vor Beginn der Strahlentherapie (aber nach der Operation) mit den nach Abschluß der Strahlentherapie aufgenommenen Bildern evaluiert. Die räumliche Ausdehnung des Tumors, also in der überwiegenden Anzahl der Fälle des Kontrastmittel anreichernden Gebietes, wurde in drei Ebenen ausgemessen. Anhand der Folgeuntersuchungen konnte nun festgestellt werden, ob der Tumor eine Größenänderung in einer der drei Ebenen erfuhr. Nur Größenzunahmen von mindestens einem Zentimeter in einer oder mehreren Richtungen wurden als Hinweis auf erneutes Tumorwachstum gewertet. Diese Rezidive wurden sowohl in ihrer Anzahl als auch in ihrer räumlichen Ausdehnung und Lokalisation in bezug auf den Primärherd (zentrales, Rand- oder Fernrezidiv) beurteilt, indem die Bilder nach der Behandlung über die Bilder vor der Behandlung projiziert wurden. In Bild 3.9.1a ist die Übereinanderprojektion von zwei transversalen CT- oder MR-Bildern schematisch dargestellt. Die Ziffer 1 bezeichnet den Umriß des Primärherdes, die Ziffer 2 den nicht deckungsgleichen Umriß des Rezidivs.

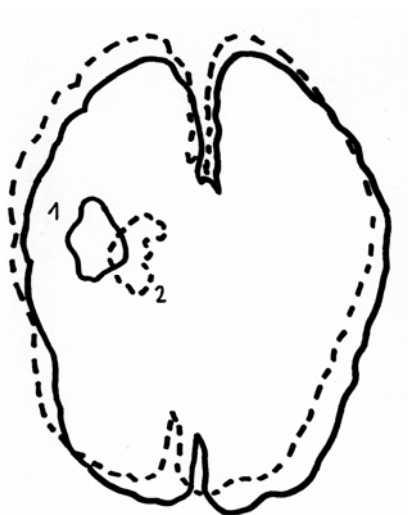


Bild 3.9.1a: Übereinanderprojektion der Bildgebung vor der Behandlung (durchgezogene Linien) mit Primärtumor (1) und der Bildgebung nach der Behandlung (gestrichelte Linie) mit Rezidiv (2)

Beurteilt wurde insbesondere die *Distanz* von Rand- und Fernrezidiven zum Primärherd. Auch hier wurde eine Größenzunahme über die Zeit hinweg gefordert

(siehe oben). Gemessen wurde der Abstand zwischen dem Rand des Primärherdes, welcher dem Rezidiv am nächsten lag, und dem Rand des Rezidivs, welcher dem Primärherd am nächsten lag. Fernerhin wurde die *Lage der Rezidive im Verhältnis zum Strahlengang der externen Radiotherapie* beurteilt. Hierzu wurden die für die Planung durchgeführten Lokisationsaufnahmen (Dokumentation der Bestrahlungsfelder) ausgemessen und der Strahlengang maßstabsgerecht (via Projektion) auf Folien übertragen. Diese Folien mit der präzisen Wiedergabe des Strahlenganges wurden dann ebenfalls maßstabsgerecht auf die frühesten Kontrollaufnahmen projiziert, welche nach der Bestrahlung ein Rezidiv erkennen ließen. Entsprechend der räumlichen Beziehung zur auf der Folie festgehaltenen Referenzlinie der 95%-Isodose wurden die auf den Kontrollaufnahmen sichtbaren Rezidive in drei Gruppen eingeteilt (siehe unten). Schließlich wurde die *Lage der Primärherde im Verhältnis zum Strahlengang der externen Radiotherapie* beurteilt. Hierzu wurden die auf den Folien festgehaltenen Referenzlinien der 95%-Isodose über die letzten Aufnahmen vor Strahlentherapie gelegt und die Primärherde entsprechend ihrer räumlichen Beziehung zur 95%-Isodose in drei Gruppen eingeteilt (siehe unten).

Bild 3.9.1b zeigt die Bestrahlungsplanung eines Patienten mit Glioblastoma multiforme. Die in der zeitgleich zur Bestrahlungsplanung aufgenommenen MR (Bild 3.9.1c) sichtbare Kontrastmittelanreicherung liegt klar innerhalb der Referenzlinien der 95%-Isodose. Nicht im Bereich der Referenzlinien liegt ein zweiter Herd, welcher jedoch nur in der T2-Wichtung (Bild 3.9.1d) in der anderen Hirnhälfte sichtbar wird.

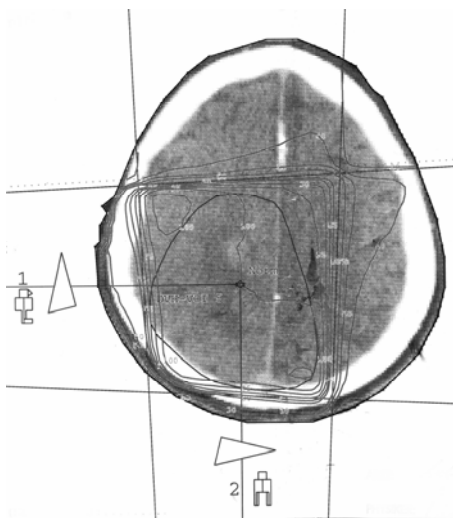


Bild 3.9.1b: Bestrahlungsplanung Pat. Nr. 18



Bild 3.9.1c: Präoperat. Bildgebung Pat. Nr. 18



Bild 3.9.1d: Präoperative Bildgebung, multilokulärer Primärtumor Pat. Nr. 18 T2-Wichtung



Bild 3.9.1e: Multilokuläres Rezidiv nach Operation und Strahlentherapie Pat. Nr. 18

Die Kontrollaufnahme 4 Monate später (Bild 3.9.1e) zeigt dann hier auch in der T1-Wichtung eine Kontrastmittel anreichernde Läsion. Wie dieses Beispiel zeigt, ermöglicht die retrospektive Bildanalyse eine präzisere Lokalisation aller Primärherde als es zum Zeitpunkt der Bestrahlungsplanung möglich war, da bei der retrospektiven Bildanalyse die weitere Entwicklung der primären Läsionen bekannt ist. Durch Einbeziehung sagittaler MR-Schnittbilder und Vergleich mit Lokalisationsaufnahmen konnten auch dreidimensionale Zuordnungen (in Richtung der Patientenachse) beurteilt werden.

3.9.2 Definitionen in der Beschreibung der Rezidive

Als *Rezidiv* wurde definiert: die Neuentwicklung einer Raumforderung mit oder ohne Kontrastmittelanreicherung oder die Größenzunahme einer bisher größenkonstanten Läsion. Histologische Bestätigung wurde nicht verlangt. Die Rezidive wurden gemäß dem radiographischen Befund nach zwei Kriterien beurteilt. Zum einen wurden sie nach der *Beziehung der Rezidivlokalisierung zur Primärläsion* in drei Gruppen unterteilt: Zentrale Rezidive (Lokalrezidive), Randrezidive und Fernrezidive. In der Darstellung in Bild 3.9.2a bezeichnet die Ziffer 1 den Primärherd, die Ziffer 2 das darüber projizierte Volumen eines Zentralrezidives. Dieses ist nicht deckungsgleich mit dem Volumen des Primärherdes 1, überschneidet aber dessen Ausdehnungsgebiet. Die Ziffer 3 markiert ein Randrezidiv (Definition siehe unten) und die Ziffer 4 ein Fernrezidiv.

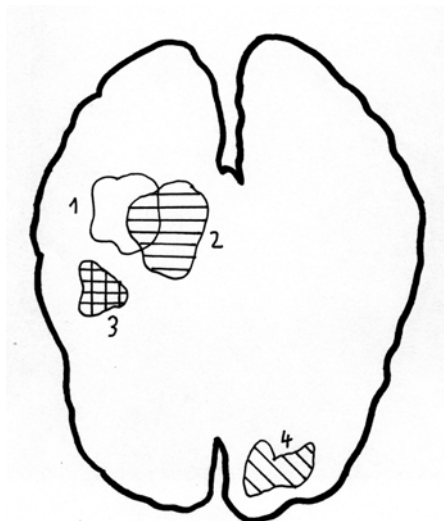


Bild 3.9.2a: Räumliche Beziehung vom Primärtumor zu Zentral-, Rand- und Fernrezidiven

Zum anderen wurden die Rezidive nach der *Rezidivlokalisierung in bezug auf die Dosisverteilung* in ebenfalls drei Gruppen unterteilt. Hier wurde danach differenziert, ob die Rezidive vollständig innerhalb der 95%-Isodose, im Randbereich (d. h. von der Referenzlinie durchschnitten wurden) oder ob sie gänzlich außerhalb dieser Referenzlinie lagen. Entsprechend dieser Unterteilung wurden auch die *Primärherde in bezug auf die Dosisverteilung* unterteilt, also ob sie vollständig innerhalb der 95%-Isodose, im Randbereich oder gänzlich außerhalb der Referenzlinie lagen. Zur Veranschaulichung: in Bild 3.9.2b liegt nur Raumforderung 1 vollständig innerhalb der 95%-Isodose, Raumforderung 2 und Raumforderung 3 liegen nicht mehr vollständig in der 95%-Isodose oder gänzlich außerhalb.

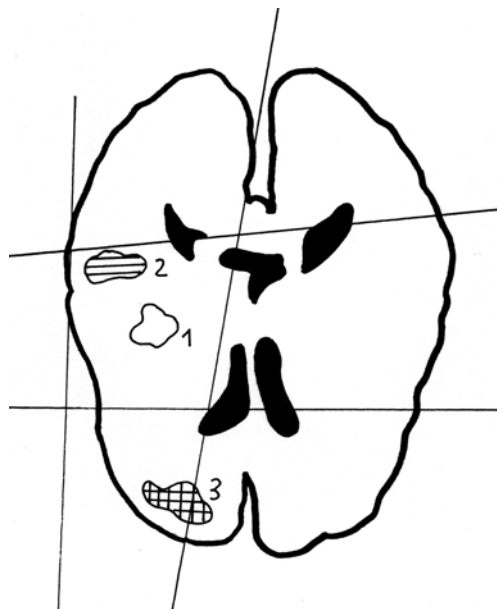


Bild 3.9.2b: Lokalisation der Raumforderungen im Strahlengang

3.9.2.1 Zentrale Rezidive

Hierunter fallen Größenzunahmen des Kontrastmittel anreichernden Bereiches, welche innerhalb der (ehemaligen) Grenzen des Primärtumors entstehen oder in einer kontinuierlichen Verbindung mit ihnen stehen. Bild 3.9.2.1a zeigt den Primärtumor, Bild 3.9.2.1b das (zentrale) Rezidiv.



Bild 3.9.2.1a: Präoperative Bildgebung
Pat. Nr. 14



Bild 3.9.2.1b: Rezidiv nach Operation
und Strahlentherapie Pat. Nr. 14

3.9.2.2 Randrezidive

Als Randrezidive werden Größenzunahmen des Kontrastmittel anreichernden Bereiches bezeichnet, die in keiner kontinuierlichen Beziehung zu den Grenzen des Primärtumors stehen, aber nicht mehr als 3 cm von ihnen entfernt ihren Ursprung haben. Bild 3.9.2.2a zeigt den Primärtumor. Die knapp 3 Monate später erfolgte Kontrollaufnahme (Bild 3.9.2.2b) zeigt eine diskrete Kontrastmittelanreicherung dorsal der Primärläsion, welche in der noch einmal 5 Monate später aufgenommenen Aufnahme (Bild 3.9.2.2c) klar als Randrezidiv zu erkennen ist. Zusätzlich erfolgte eine Rezidivierung im Bereich der Primärläsion.

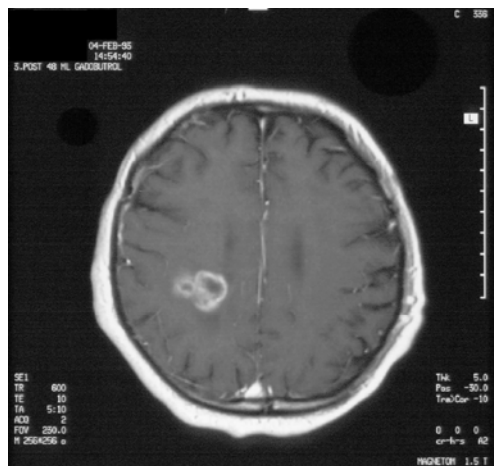
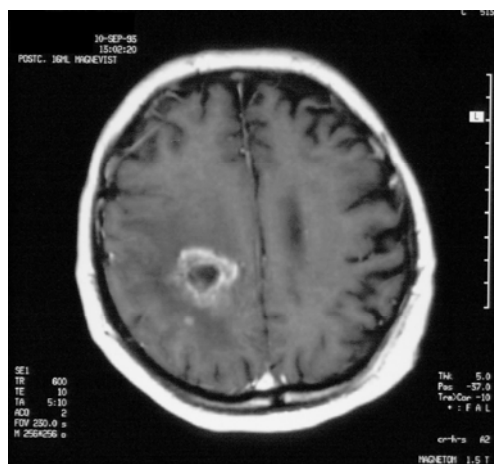


Bild 3.9.2.2a: Präoperative Bildgebung Pat. Nr. 195



3.9.2.2b: Kontrastmittelanreicherung im Bereich der Primärläsion nach Operation und Strahlentherapie Pat. Nr. 195



3.9.2.2c: Zentrales und Randrezidiv im Bereich der Primärläsion Pat. Nr. 195

3.9.2.3 Fernrezidive

Als Fernrezidive werden Größenzunahmen eines Kontrastmittel anreichernden Bereiches bezeichnet, die in keiner kontinuierlichen Beziehung zu den Grenzen des Primärtumors stehen und deren Ursprungsort weiter als 3 cm vom Primärtumor entfernt liegt. In Bild 3.9.2.3a ist der Primärtumor im Temporallappen deutlich zu erkennen, in der Kontrollaufnahme 6 Monate später (Bild 3.9.2.3b) sieht man ein hochparietal gelegenes Fernrezidiv.



3.9.2.3a: Präoperative Bildgebung Pat. Nr. 111



3.9.2.3b: Kraniales Fernrezidiv und Zentralrezidiv Pat. Nr. 111

Entscheidend für die Einordnung eines Rezidivs in eine der drei Gruppen war nicht das Volumen zum Zeitpunkt der maximalen Ausdehnung des Rezidivtumors, sondern es wurde vielmehr versucht, anhand von Aufnahmen, die zeitlich vor der Untersuchung

lagen, den *Ausgangspunkt* des Rezidivtumors zu bestimmen. Dieser, und nicht die Ausdehnung des Rezidivtumors im fortgeschrittenen Stadium, war Grundlage für die Einteilung.

3.10 Definitionen von Rahmenparametern

Die *Operationen* wurden eingeteilt in Biopsien, Teilresektionen (makroskopisch sichtbare verbleibende Tumoranteile) und komplette Resektionen (makroskopisch im Gesunden vorgenommene Tumorexzisionen). Für die *Ausdehnungsparameter* Tumorchöhe, -länge und -breite wurden jeweils die maximalen Distanzen zwischen zwei noch durch Kontrastmittelanreicherungen verbundenen Punkten in der entsprechenden Ebene benutzt. Lagen zur Höhenbestimmung nur Computertomographien in zwei Ebenen vor, wurde die Differenz zwischen den am weitesten auseinander liegenden Schnittebenen, die noch eine Kontrastmittelanreicherung erkennen ließen, als Tumorchöhe genommen. Entsprechend wurde das Tumolvolumen definiert als Produkt dieser jeweils maximalen sichtbaren Kontrastmittelanreicherungen in den drei genannten Ebenen (berechnet nach der Ellipsoidformel). Der Tumordurchmesser im Mittel wurde berechnet als die gedrittelte Summe der drei Ausdehnungsparameter. Als *multifokal* wurde ein Tumorbild definiert, bei dem Tumor an mehr als einer Lokalisation in einem Hirnteil (Groß- oder Kleinhirnhemisphäre, Hirnstamm) nachgewiesen wurde (Bild 3.10).

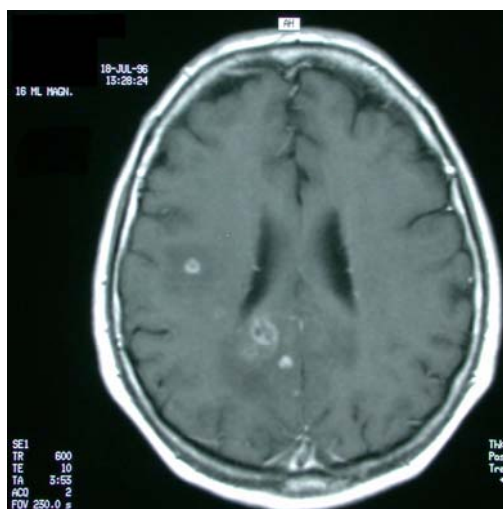


Bild 3.10: Bildgebung vor Strahlentherapie, multifokaler Primärtumor Pat. Nr. 75

Als *multilokulär* wurde ein Tumorbild bezeichnet, bei dem Tumor an mehr als einer Lokalisation in verschiedenen Hirnteilen nachgewiesen wurde (Bild 3.9.1d). Die *Überlebenszeit* wurde definiert als die Zeit vom Beginn der Strahlentherapie bis zum Tod des Patienten. Als *rezidivfreies Intervall* wurde die Zeit zwischen Beginn der Strahlentherapie und Diagnose des ersten Rezidivs oder dem Todeszeitpunkt des Patienten definiert, falls vorher kein auffälliges MR oder CT angefertigt wurde.

3.11 Statistische Auswertung

Ziel der Untersuchung war, die Frage zu beantworten, welche Bedeutung Rand- und Fernrezidive in der strahlentherapeutischen Behandlung von anaplastischen Astrozytomen und Glioblastoma multiforme haben und ob sich hieraus Konsequenzen für die Bestrahlungsplanung ergeben. Deshalb wurden alle Patienten aus dem beschriebenen Kollektiv mit eingeschlossen, sofern sie die oben genannten für die Rezidivanalyse notwendigen Kriterien erfüllten. Leider konnten aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie bei vielen Patienten einer oder mehrere der unter 3.1 genannten Faktoren nicht mehr ermittelt werden. Auch war die Bandbreite der durchgeführten Therapien viel größer und die Abstände zwischen den Kontrolluntersuchungen bzw. die verwendete Technik viel heterogener als es für eine prospektive Studie selbstverständlich wäre. Dies schränkt die Aussagefähigkeit der erhobenen Daten insbesondere für die induktive Statistik natürlich stark ein. Die vorliegende Untersuchung konzentriert sich deshalb auf die deskriptive Statistik in der Analyse der erhobenen Daten und hier vor allem auf die Beschreibung der räumlichen Beziehung zwischen Rezidiven und Primärtumoren einerseits sowie zwischen Rezidiven und Strahlengang andererseits, um so für das beschriebene Kollektiv eine Antwort auf die unter 1.3 ausgeführte Fragestellung zu geben.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS. Bei der deskriptiven statistischen Analyse wird stets das arithmetische Mittel, die Standardabweichung und die Spannweite angegeben, sowie zusätzlich zur Veranschaulichung bei ausgewählten Analysebereichen der Medianwert.

Für die Univarianzanalysen wurde die Kaplan-Meier-Analyse mit dem Log-Rank Test zur Errechnung von Signifikanzen (p-Wert) verwendet (Janssen und Laatz 1999). Hierbei wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt.

4 ERGEBNISSE

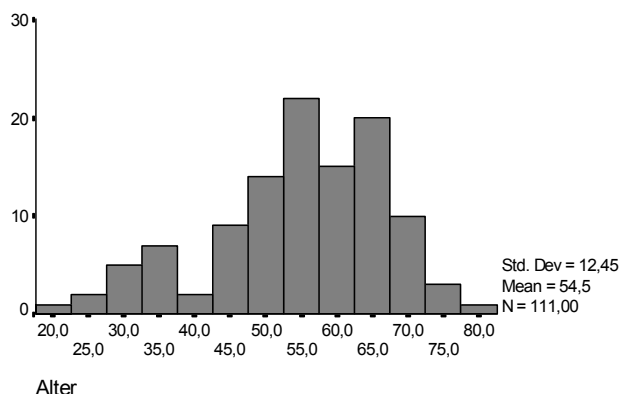
4.1 Patienten

4.1.1 Alter

Das durchschnittliche Alter der ausgewerteten Patienten bei Behandlungsbeginn war 54,5 Jahre (SD 12,5) mit einem Bereich von 21-78 Jahren. Der Median lag bei 56 Jahren. Die Altersverteilung zeigt zwei Gipfel, den kleineren um das 30., den größeren um das 60. Lebensjahr. Fernerhin ist zu erkennen, daß das Durchschnittsalter bei höherem Tumorgrad ebenfalls höher liegt (siehe Tabelle 4.1.1 und Grafik 4.1.1a).

Tabelle 4.1.1: Altersverteilung, nach Histologie aufgeschlüsselt

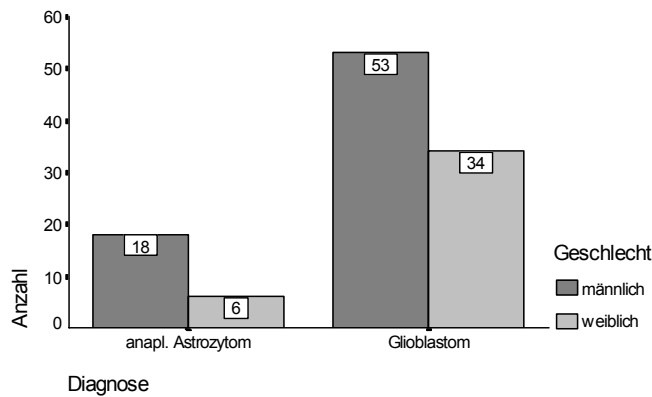
Diagnose	Mittleres Alter	Anzahl
Anaplast. Astrozytom	47,2 +/- 15,5 (21 ... 78) Jahre	24
Glioblastoma multiforme	56,5 +/- 10,7 (23 ... 76) Jahre	87
Gesamt	54,5 +/- 12,5 (21 ... 78) Jahre	111



Grafik 4.1.1a: Histogramm der Altersverteilung (alle Patienten)

4.1.2 Geschlecht

87 (64,4 %) der Patienten insgesamt waren männlich und 48 (35,6 %) weiblich. Von den Patienten mit anaplastischen Astrozytomen waren 18 (75%) männlich und 6 (25%) weiblich, von den Patienten mit Glioblastoma multiforme waren 53 (60,9%) männlich und 34 (39,1%) weiblich (siehe Grafik 4.1.2).



Grafik 4.1.2: Geschlechterverteilung, nach Histologie aufgeschlüsselt (n = 111)

4.2 Primärtumoren

4.2.1 Histologie

Nach der histologischen Klassifizierung handelte es sich bei den behandelten Tumoren der untersuchten Patienten um Glioblastome (87 Patienten: 78,4%) und anaplastische Astrozytome (24 Patienten: 21,6%).

4.2.2 Lokalisation der Primärtumoren

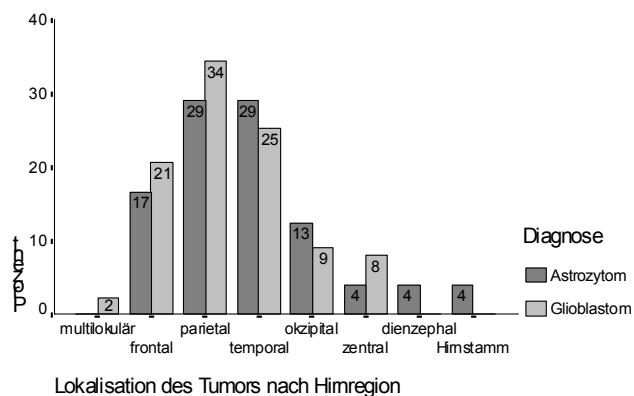
Der überwiegende Teil der Tumoren trat in den Großhirnhemisphären auf. Davon lagen 37 (33,3%) parietal, 29 (26,1%) temporal, 22 (19,8%) frontal und 11 (9,9%) okzipital.

Weitere 8 (7,2%) lagen zentral. Auf das Dienzephalon entfiel eine (0,9%) primäre Läsion. Der einzige infratentorielle Tumor lag im Hirnstamm (0,9%).

Zwei Tumoren (1,8%) traten bereits primär in mehreren Hirnregionen auf (multilokulär) (siehe Tabelle 4.2.2 und Grafik 4.2.2).

Tabelle 4.2.2: Lokalisation der Primärtumoren, nach Histologie aufgeschlüsselt

Hirnregion	Astrozytom	Glioblastom	Gesamt
Parietal	7 (29,2%)	30 (34,5%)	37 (33,3%)
Temporal	7 (29,2%)	22 (25,3%)	29 (26,1%)
Frontal	4 (16,7%)	18 (20,7%)	22 (19,8%)
Okzipital	3 (12,5%)	8 (9,2%)	11 (9,9%)
Zentral	1 (4,2%)	7 (8,0%)	8 (7,2%)
Dienzephal	1 (4,2%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)
Hirnstamm	1 (4,2%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)
Multilokulär	0 (0,0%)	2 (2,3%)	2 (1,8%)
Gesamt	24 (100,0%)	87 (100,0%)	111 (100,0%)



Grafik 4.2.2: Vom Primärtumor betroffene Hirnregionen, nach Histologie aufgeschlüsselt (n = 111)

4.2.3 Größe der Primärtumoren

Das geschätzte Tumolvolumen, berechnet nach der Ellipsoidformel (Länge x Höhe x Breite / 2), betrug im Mittel $33,3 \text{ cm}^3$ (Median $24,0 \text{ cm}^3$). Die anaplastischen Astrozytome waren mit $40,5 \text{ cm}^3$ im Mittel bei Therapiebeginn deutlich größer als die Glioblastome mit durchschnittlich $32,0 \text{ cm}^3$ (siehe Tabelle 4.2.3a und 4.2.3b).

Tabelle 4.2.3a: Maße der Primärläsionen - gesamt

Dimension	arithmet. Mittel	Fallzahl
Länge	3,8 +/- 1,7 (1,0 ... 10,0) cm	83
Höhe	3,6 +/- 1,2 (1,2 ... 7,0) cm	83
Breite	3,7 +/- 1,3 (1,2 ... 7,5) cm	83
Volumen	33,3 +/- 35,3 (1,0 ... 210,0) cm^3	83

Tabelle 4.2.3b: Maße der Primärläsionen, nach Histologie aufgeschlüsselt

Dimension	Glioblastome	anaplastische Astrozytome
Länge	3,8 +/- 1,6 (1,0 ... 8,5) cm	3,9 +/- 2,2 (1,5 ... 10,0) cm
Höhe	3,5 +/- 1,1 (1,2 ... 6,0) cm	3,8 +/- 1,4 (2,0 ... 7,0) cm
Breite	3,7 +/- 1,4 (1,2 ... 7,5) cm	3,8 +/- 1,2 (2,5 ... 6,0) cm
Volumen	32,0 +/- 30,0 (1,0 ... 151,9) cm^3	40,5 +/- 57,4 (5,6 ... 210,0) cm^3

4.2.4 Operative Therapie

4.2.4.1 Anzahl der Operationen vor Strahlentherapie

Der überwiegende Teil der Patienten, insgesamt 87 (78,4%), wurde vor Beginn der Strahlentherapie einmal am Tumor operiert. Bei 17 Patienten (15,3%) wurden zwei Operationen vor Beginn der Strahlentherapie durchgeführt, ein Patient (0,9%) wurde viermal operiert. Bei 6 Patienten (5,4%) war die Anzahl der operativen Eingriffe vor

Strahlentherapie nicht mehr rekonstruierbar (siehe Tabelle 4.2.4.1).

Tabelle 4.2.4.1: Operationen vor Radiatio, aufgeschlüsselt nach Histologie

Diagnose	*	1 Op.	2 Op.	4 Op.	Gesamt
Astrozytom	2 (8,3%)	16 (66,7%)	5 (20,8%)	1 (4,2%)	24 (100,0%)
Glioblastom	4 (4,6%)	71 (81,6%)	12 (13,8%)	0 (0,0%)	87 (100,0%)
Gesamt	6 (5,4%)	87 (78,4)	17 (15,3%)	1 (0,9%)	111 (100,0%)

* Unterlagen nicht mehr verfügbar

4.2.4.2 Ausmaß der Resektion vor Strahlentherapie

Bei 22 Patienten (19,8%) wurde lediglich eine Biopsie durchgeführt. 61 Patienten (55,0%) erhielten eine Teilresektion mit Verbleib von Tumorgewebe in der Läsion. Bei 22 Patienten (19,8%) wurde der Tumor makroskopisch im Gesunden entfernt. Bei 6 Patienten (5,4%) ließ sich das Ausmaß des operativen Eingriffes aufgrund der Aktenlage nicht ermitteln (siehe Tabelle 4.2.4.2).

Tabelle 4.2.4.2: Ausmaß der Resektion, aufgeschlüsselt nach Histologie

Diagnose	*	Biopsie	Teilresektion	Totalresektion**	Gesamt
Astrozytom	2 (8,3%)	6 (25,0%)	12 (50,0%)	4 (16,7%)	24 (100,0%)
Glioblastom	4 (4,6%)	16 (18,4%)	49 (56,3%)	18 (20,7%)	87 (100,0%)
Gesamt	6 (5,4%)	22 (19,8%)	61 (55,0%)	22 (19,8%)	111 (100,0%)

* Unterlagen nicht mehr verfügbar

** makroskopisch im Gesunden

4.2.5 Strahlentherapie der Primärtumoren

4.2.5.1 Gesamtdosen

Die Gesamtdosis am Referenzpunkt (GHD) der ausgewerteten Strahlentherapie bei 110 Patienten betrug im Mittel 57,5 (+/-10,7) Gy. Bei einer Patientin mußte die Gesamtdosis abgeschätzt werden.

48 Patienten (43,2%) erhielten die Zieldosis von 60 Gy und 20 Patienten (18,0%) erhielten eine Zieldosis von 54 Gy. 16 Patienten (14,4%) erhielten eine Zieldosis von 70 Gy (Siehe Tabelle 4.2.5.1a). Zur Gruppe der Patienten mit 60 Gy Gesamtdosis wurden alle gezählt, welche eine Dosis von mindestens 59 und maximal 61 Gy erhalten hatten. Zur Gruppe der Patienten mit 54 Gy Gesamtdosis wurden alle gezählt, welche mindestens 53 und maximal 55 Gy erhalten hatten. Zur Gruppe der Patienten mit 70 Gy wurden alle gezählt, welche mindestens 69 und maximal 71 Gy erhalten hatten. Bei den übrigen 27 Patienten (24,3%) handelte es sich um Therapieabbrüche aufgrund

von massiver Verschlechterung oder Tod sowie um einzelne besondere Therapieschemata bei spezifischen Vorbedingungen (z. B. Seedimplantation, siehe 3.2).

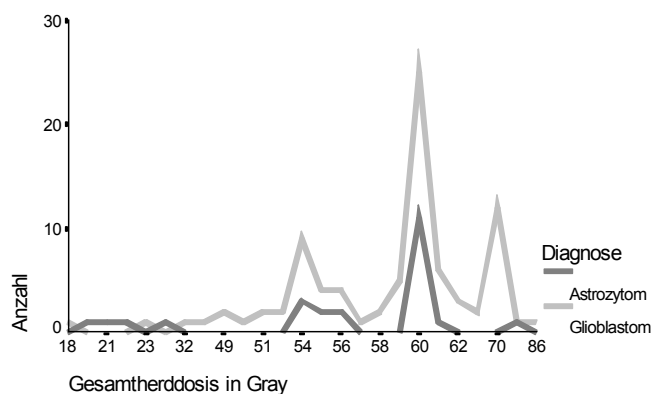
Tabelle 4.2.5.1a: Gesamtdosen, aufgeschlüsselt nach Histologie

Dosis	Glioblastom	Astrozytom	Gesamtzahl
70 Gy	15 (17,2%)	1 (4,2%)	16 (14,4%)
60 Gy	36 (41,1%)	12 (50,0%)	48 (43,2%)
54 Gy	15 (17,2%)	5 (20,8)	20 (18,0%)
Unvollständig/Andere	21 (24,1%)	6 (25%)	27 (24,3%)
Gesamt	87 (100,0%)	24 (100,0%)	111 (100,0%)

Entsprechend den Fraktionierungsschemata (Siehe Tabelle 4.2.5.1b) besteht eine Häufung der Gesamtdosen bei den Glioblastomen bei 54, 60 und 70 Gy, bei den anaplastischen Astrozytomen bei 54 und 60 Gy (siehe Grafik 4.2.5.1),

Tabelle 4.2.5.1b: Fraktionierungsschemata

Fraktionierung	2x3 Gy	5x2 Gy	5x2 Gy
Gesamtdosis	54 Gy	60 Gy	70 Gy

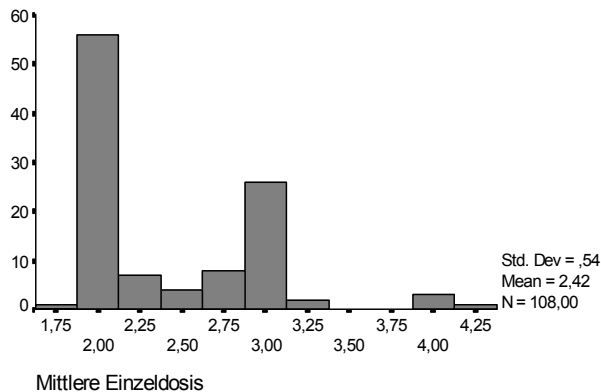


Grafik 4.2.5.1: Gesamtdosen, aufgeschlüsselt nach Histologie (n = 110)

4.2.5.2 Mittlere Einzeldosen

58 der Patienten (52,3%) wurden entsprechend den Fraktionierungsschemata (siehe Tabelle 4.2.5.1b) mit Einzeldosen von 2 oder 3 Gy behandelt. Bei 50 weiteren Patienten (45,0%) wurden die Fraktionierungsschemata nicht konsequent durchgeführt, teilweise wegen akuter klinischer Verschlechterung oder Tod der Patienten. Andere erhielten im Verlauf der Behandlung unterschiedlich hohe Einzeldosen. 4 Patienten erhielten beispielsweise initial eine einmalige Einzeldosis von 5 Gy, bevor mit niedrigeren Dosen weiter behandelt wurde. Für 3 Patienten (2,7%) war die mittlere Einzeldosis aus den

Akten nicht mehr rekonstruierbar (siehe Grafik 4.2.5.2a und Tabelle 4.2.5.2).

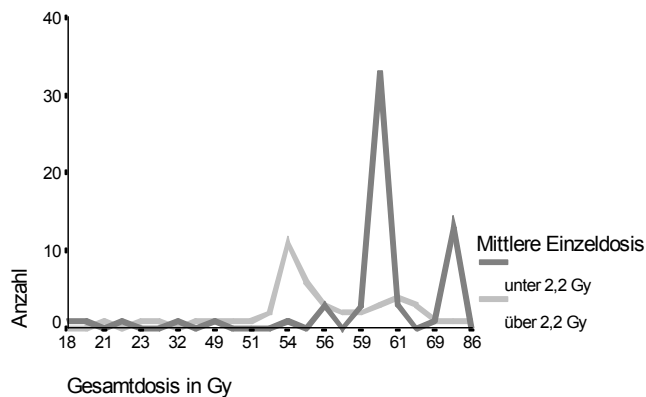


Grafik 4.2.5.2a: Histogramm über die mittleren Einzeldosen in Gy

Tabelle 4.2.5.2: Fraktionierung und Gesamtdosis in Gy bei mittleren Einzeldosen von 2 und 3 Gy

Mittlere Einzeldosis	Anzahl	Fraktionen	Gesamtdosis
3 Gy	12 (10,8%)	17,7 +/- 3,8 (7...23)	53,0 +/- 11,3 (21...69)
2 Gy	46 (41,4%)	29,1 +/- 5,9 (9...35)	58,1 +/- 11,8 (18...70)
Andere	50 (45,0%)	23,0 +/- 6,7 (7...36)	58,2 +/- 9,6 (23...86)
Unterlagen nicht mehr verfügbar	3 (2,7%)	-	54,0 +/- 4,2 (51...57)
Gesamt	111 (100,0%)	25,0 +/- 7,2 (7...36)	57,5 +/- 10,7 (18...86)

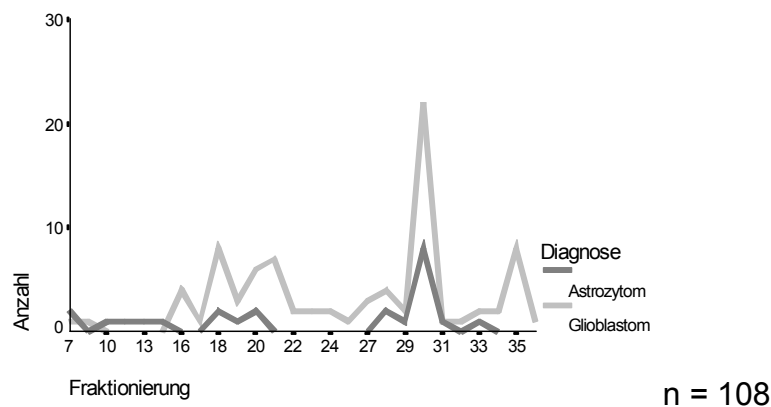
62 Patienten (55,9%) wurden mit einer mittleren Einzeldosis von unter 2,2 Gy behandelt, 46 Patienten (41,4%) mit einer darüber liegenden mittleren Dosis (hypofraktionierte Behandlung). In Grafik 4.2.5.2b ist zu erkennen, daß die höheren Gesamtdosen (60 und 70 Gy) vor allem mit den kleineren mittleren Einzeldosen assoziiert sind, während bei den geringeren Gesamtdosen (54 Gy) die höheren mittleren Einzeldosen überwiegen. Bei letzterem handelt es sich um ein älteres Behandlungsschema mit einem hypofraktionierten protrahierten Bestrahlungsregime (siehe Tabelle 4.2.5.1b).



Grafik 4.2.5.2b: Gesamtdosen entsprechend der mittleren Einzeldosen (n = 108)

4.2.5.3 Fraktionen

Die durchschnittliche Anzahl von Fraktionen pro Patient betrug 25 (+/- 7,2). Der häufigste Wert (30 Fraktionen) wurde bei 30 Patienten (27,0%) erreicht. Diese erhielten Einzeldosen von 2 Gy für eine Gesamtdosis von 60 Gy. Weitere Häufungen befanden sich bei 18 Fraktionen (10 Patienten, 9,0%), welche mit Einzeldosen von 3 Gy für eine Gesamtdosis von 54 Gy appliziert wurden, und bei 35 Fraktionen (8 Patienten, 7,2%), was einer Einzeldosis von 2 Gy und einer Gesamtdosis von 70 Gy entspricht (siehe Grafik 4.2.5.3 und Tabellen 4.2.5.3a und 4.2.5.3b). Hierbei handelt es sich um die drei Schemata in Tabelle 4.2.5.1b.



Grafik 4.2.5.3: Fraktionierung, aufgeschlüsselt nach Histologie

Für Tabellen 4.2.5.3a und 4.2.5.3b wurden drei Patienten mit einer Gesamtdosis von 61 Gy der Gruppe “60 Gy” zugeordnet, ein Patient mit 69 Gy wurde der Gruppe “70 Gy” zugeordnet. Für drei Patienten (2,7%) lagen nur unvollständige Daten vor.

Tabelle 4.2.5.3a: Zahl der Fraktionen, aufgeschlüsselt nach mittlerer Einzeldosis und Gesamtdosis: anaplastische Astrozytome (n = 24)

Mitt. ED	<54 Gy	n	54 Gy	n	> 54 Gy	n
> 2,2 Gy	7,0 +/- 0,0 (7...7)	2	18,3 +/- 0,6 (18...19)	3	16,8 +/- 3,8 (13...20)	4
Mitt. ED	< 60 Gy	n	60 Gy	n	70 Gy	n
< 2,2 Gy	19,3 +/- 10,1 (10...28)	4	30,0 +/- 0,5 (29...31)	10	33	1

Tabelle 4.2.5.3b: Zahl der Fraktionen, aufgeschlüsselt nach mittlerer Einzeldosis und Gesamtdosis: Glioblastome (n = 84)

Mitt. ED	<54 Gy	n	54 Gy	n	> 54 Gy	n
> 2,2 Gy	15,6 +/- 4,0 (7...19)	7	18,9 +/- 1,2 (18...21)	8	21,6 +/- 2,7 (18...29)	22
Mitt. ED	< 60 Gy	n	60 Gy	n	70 Gy	n
< 2,2 Gy	23,6 +/- 7,2 (9...29)	8	30,1 +/- 1,3 (28...36)	26	34,3 +/- 1,0 (32...35)	13

4.2.5.4 Technik

86 der Patienten (77,5%) wurden mit Photonen bestrahlt. Die übrigen wurden mit Elektronen allein (10,8%) oder mit einer Kombination beider Strahlenarten (9,0%) behandelt (siehe Tabelle 4.2.5.4). Bei 3 Patienten (2,7%) war die Bestrahlungstechnik nicht mehr ermittelbar.

Tabelle 4.2.5.4: Bestrahlungstechnik, aufgeschlüsselt nach Histologie

Strahlenart	anaplast. Astrozytome	Glioblastome	Gesamt
Photonen	17 (70,8%)	69 (79,3%)	86 (77,5%)
Elektronen	3 (12,5%)	9 (10,3%)	12 (10,8%)
Kombiniert (mixed beam)	3 (12,5%)	7 (8,0%)	10 (9,0%)
Unterlagen nicht mehr verfügbar	1 (4,2%)	2 (2,3%)	3 (2,7%)
Gesamt	24 (100,0%)	87 (100,0%)	111 (100,0%)

4.2.5.5 Bestrahlungsplan

Mehrheitlich wurden die untersuchten Patienten mit einer 2-Felder-Bestrahlung (66,7%) behandelt (siehe Tabelle 4.2.5.5).

Tabelle 4.2.5.5: Bestrahlungspläne, aufgeschlüsselt nach Histologie

Plan	anaplast. Astrozytome	Glioblastome	Gesamt
1-Feld-Planung	2 (8,3%)	5 (5,7%)	7 (6,3%)
2-Felder-Planung	16 (66,7%)	58 (66,7%)	74 (66,7%)
3-Felder-Planung	6 (25,0%)	16 (18,4%)	22 (19,8%)
Ganzhirn / Ganzhirn + Plan	0	5 (5,7%)	5 (4,5%)
Unterlagen nicht mehr verfügbar	0	3 (3,4)	3 (2,7%)
Gesamt	24 (100,0%)	87 (100,0%)	111 (100,0%)

4.2.6 Verhältnis von Strahlengang zu primärer Tumorlokalisation

Bei 108 Patienten konnte die räumliche Beziehung von Bestrahlungsvolumen und Primärläsion festgestellt werden. Hierbei ergab sich, daß bei 79 (71,2%) Raumforderungen der Primärtumor im Zentrum des Zielfeldes lag. 12 (10,8%) Primärläsionen hatten Anteile, welche einen Abstand von weniger als 1 cm von der Referenzlinie der 95%-Isodosis aufwiesen (Randbereich des Zielfeldes). Bei 17 (15,3%) Patienten lagen Anteile des Primärtumors sogar außerhalb der 95%-Isodosis (siehe Tabelle 4.2.6a).

Tabelle 4.2.6a: Lokalisation der Primärtumoren im Bestrahlungsfeld, nach Histologie aufgeschlüsselt

Lokalisation	anaplast. Astrozytome	Glioblastome	Gesamt
Zentrum des Zielfeldes	18 (75,0%)	61 (70,1%)	79 (71,2%)
Randbereich	3 (12,5%)	9 (10,3%)	12 (10,8%)
Außerhalb	3 (12,5%)	14 (16,1%)	17 (15,3%)
Unterlagen nicht mehr verfügbar	0 (0,0%)	3 (3,4)	3 (2,7%)
Gesamt	24 (100,0%)	87 (100,0%)	111 (100,0%)

Die 17 Behandlungen, bei welchen Tumoranteile außerhalb der 95%-Isodosis lagen, fanden in über drei Vierteln der Fälle (76,5%) zu der Zeit statt, in der die Bestrahlungsplanung noch zweidimensional durchgeführt wurden. Bei den Läsionen, welche im Randbereich der 95%-Isodosis lagen, ist das Verhältnis noch klarer. Über 90% dieser Planungen wurden zweidimensional durchgeführt (siehe Tabelle 4.2.6b und

Tabelle 4.2.6b: Geographic misses, aufgeschlüsselt nach Bestrahlungsplanung

Zeitpunkt	Bestrahlungsplanung	außerhalb	Randbereich	Gesamt
bis Feb 96	zweidimensional	13 (76,5%)	11 (91,7%)	24 (82,8%)
Feb 96 bis Mrz 97	dreidimensional	3 (17,6%)	-	3 (10,3%)
ab Mrz 97	dreidimensional	1 (5,9%)	1 (8,3%)	2 (6,9%)
Gesamt	-	17 (100,0%)	12 (100,0%)	29 (100,0%)

Tabelle 3.5.1.2). Der Strahlengang war in diesen Fällen meist zu weit kranial für nahe der oder unterhalb der Sellaregion (z. B. im Temporallappen) gelegene Tumoren.

4.2.7 Diagnostik

Bei allen Patienten wurden die Diagnosen der Primärtumoren histologisch gesichert. Bei 6 Patienten (5,4%) konnte die Art des durchgeführten neurochirurgischen Eingriffs (Biopsie, Teilresektion, Resektion makroskopisch im Gesunden) aufgrund der

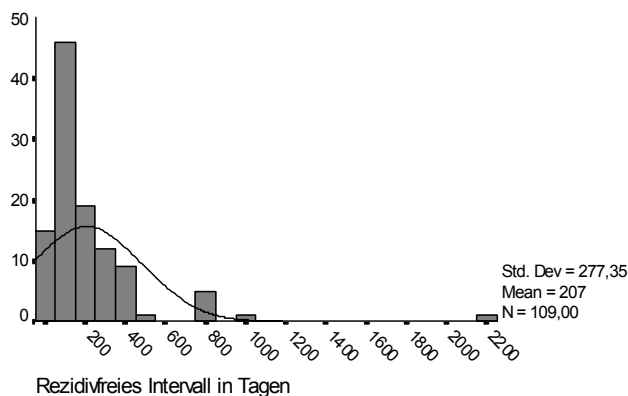
Aktenlage nicht mehr zurückverfolgt werden.

4.3 Behandlungsergebnisse

4.3.1 Rezidivfreie Intervalle

Bei 109 von 111 Patienten (98,2%) konnte der klinische Verlauf evaluiert werden. Im Mittel lag das rezidivfreie Intervall bei 207 Tagen (SD 277), also bei fast 7 Monaten. Die maximale krankheitsfreie Zeit lag bei ca. 6 Jahren (2201 Tage), es gab jedoch auch Patienten, bei denen bereits unter der Bestrahlung ein Progreß auftrat (siehe Grafik 4.3.1a). Der Median lag bei 112 Tagen, also gut dreieinhalb Monaten.

2 Patienten konnten nicht evaluiert werden, da der genaue Beginn der Strahlentherapie aus der Akte nicht ersichtlich war.



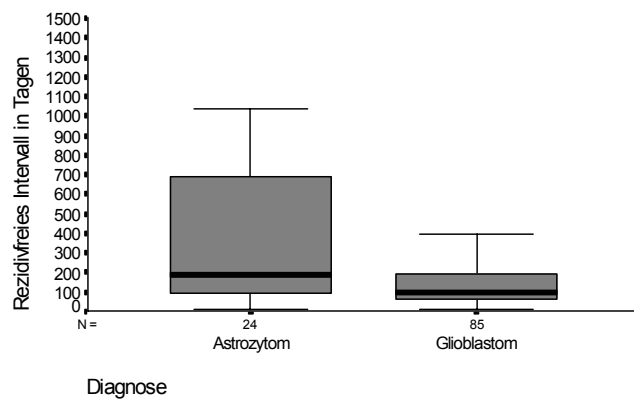
Grafik 4.3.1a: Histogramm über die rezidivfreien Intervalle - alle Patienten

Die anaplastischen Astrozytome wiesen ein mittleres rezidivfreies Intervall von 409 Tagen (SD 495), also von fast 13½ Monaten auf, während das rezidivfreie Intervall bei den Glioblastomen nur bei 150 Tagen (SD 130), also knapp 5 Monaten lag (siehe Tabelle 4.3.1).

Tabelle 4.3.1: Rezidivfreie Intervalle, aufgeschlüsselt nach Histologie

Diagnose	Mittlere rezidivfreie Intervalle	Anzahl
Astrozytome	409 +/- 495 (14 ... 2201) Tage	24
Glioblastome	150 +/- 130 (11 ... 770) Tage	85
Gesamt	207 +/- 277 (11 ... 2201) Tage	109

Grafik 4.3.1b zeigt, daß das mittlere rezidivfreie Intervall bei den Glioblastomen nicht nur kürzer ist, sondern auch eine deutlich geringere Streuung aufweist.



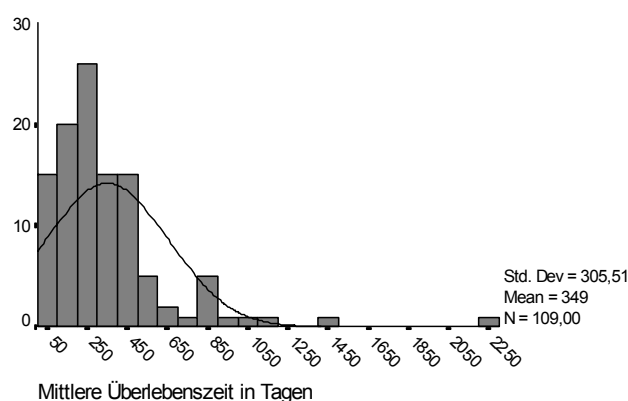
Grafik 4.3.1b: Boxplot der rezidivfreien Intervalle, aufgeschlüsselt nach Histologie

4.3.2 Mittlere Überlebenszeiten

Die mittlere Überlebenszeit lag insgesamt bei 11½ Monaten. Bei den anaplastischen Astrozytomen betrug die mittlere Überlebenszeit fast 20 Monate, bei den Glioblastomen waren es etwas über 9 Monate. Der Median der Überlebenszeit lag ebenfalls bei etwas über 9 Monaten (283 Tage) (siehe Tabelle 4.3.2 und Grafik 4.3.2a).

Tabelle 4.3.2: Mittlere Überlebenszeiten, nach Histologie aufgeschlüsselt

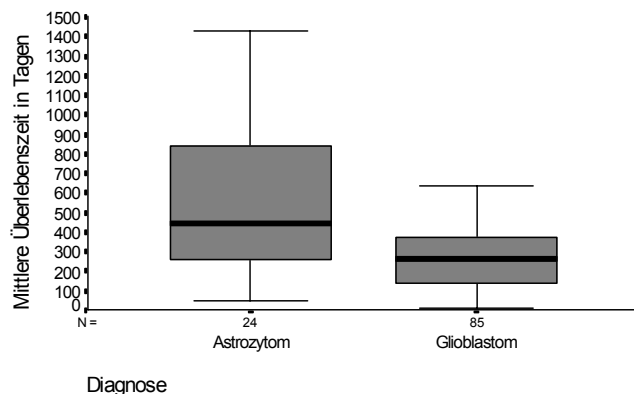
Diagnose	Mittlere Überlebenszeiten	Anzahl
Anaplastische Astrozytome	597 +/- 501 (52...2201) Tage	24
Glioblastome	279 +/- 170 (15...914) Tage	85
Gesamt	349 +/- 306 (15...2201) Tage	109



Grafik 4.3.2a: Histogramm über die mittleren Überlebenszeiten

Auch bei den Überlebenszeiten zeigt sich die deutlich schlechtere Prognose der Glioblastompatienten (siehe Grafik 4.3.2b), bei denen analog die Schwankungen

geringer sind.



Grafik 4.3.2b: Boxplot der mittleren Überlebenszeiten, aufgeschlüsselt nach Histologie

4.3.3 Status am Ende des Beobachtungszeitraumes

85 von 111 Patienten erlitten innerhalb des Beobachtungszeitraums ein radiologisch nachweisbares Rezidiv. Bei allen diesen Patienten war auch ein Rezidivwachstum im Bereich der Primärläsion zu beobachten, selbst bei multilokulären Rezidiven und Fernrezidiven. Weitere 14 Patienten sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben, ohne daß davor ein CT- oder MR-Bild von ihnen angefertigt wurde, auf dem ein Rezidiv nachweisbar war. Insgesamt verstarben 86 von 111 Patienten (77,5%) innerhalb des Beobachtungszeitraumes. 12 Patienten gingen in der Nachsorge verloren, ohne daß vorher ein Rezidiv nachgewiesen werden konnte (siehe Tabelle 4.3.3).

Tabelle 4.3.3: Status am Ende der mittleren Überlebenszeit, aufgeschlüsselt nach Histologie

Diagnose	Patient lost	Rezidiv	Tod	Gesamt
anapl. Astrozytome	7 (29,2%)	14 (58,3%)	3 (12,5%)	24 (100,0%)
Glioblastome	5 (5,7%)	71 (81,6%)	11 (12,6%)	87 (100,0%)
Gesamt	12 (10,8%)	85 (76,6%)	14 (12,6%)	111 (100,0%)

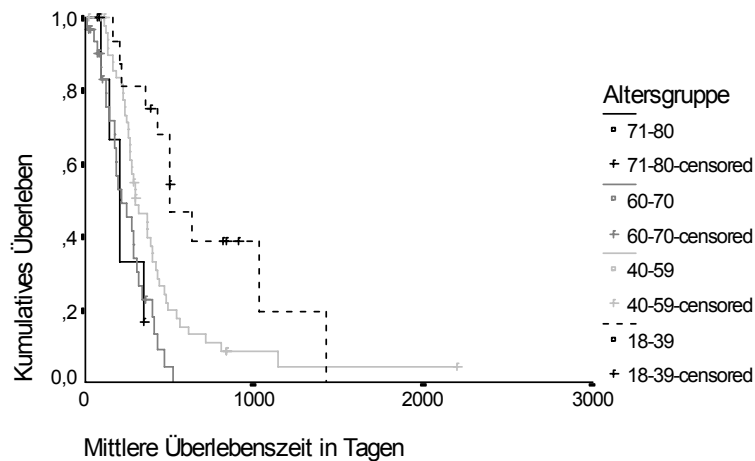
4.3.4 Mittlere Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Alter

Das Alter der Patienten war für das Gesamtkollektiv der untersuchten Patienten in der univariaten Analyse ein Einflußfaktor für die Dauer sowohl des rezidivfreien Intervalls (mit $p = 0,023$ signifikant) als auch deutlicher noch für die mittlere Überlebenszeit (mit $p = 0,0001$). In Grafik 4.3.4 ist zu erkennen, daß die Kurven der 71-80jährigen und 60-70jährigen deutlich steiler abfallen, der Tod in diesen Gruppen also früher eintritt als in

den Gruppen der 40-59jährigen und 18-39jährigen.

Zwei Patienten konnten aufgrund des nicht mehr feststellbaren zeitlichen Beginns ihrer Strahlentherapie nicht mitanalysiert werden.

Eine Abhängigkeit von Geschlecht oder Lokalisation des Primärtumors konnte nicht festgestellt werden.

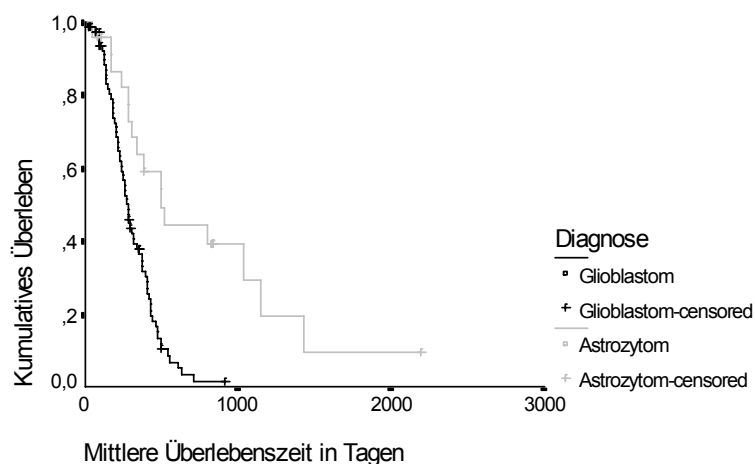


Grafik 4.3.4: Mittlere Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Alter (n = 109)

4.3.5 Mittlere Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Histologie

Signifikant wird die mittlere Überlebenszeit durch die histologische Diagnose beeinflusst.

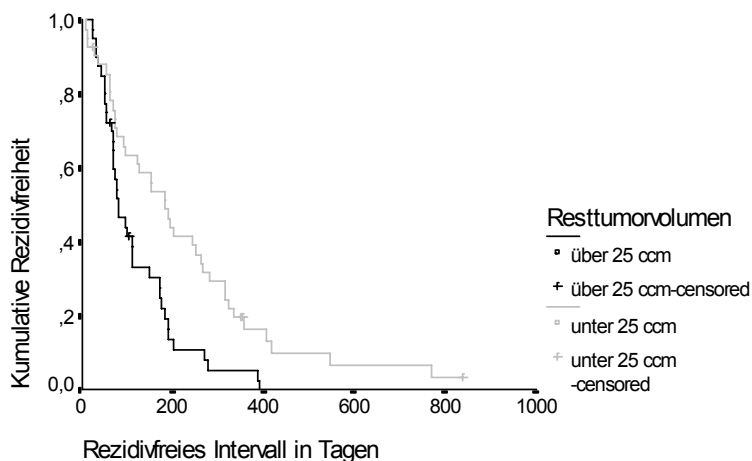
Mit einer Signifikanz von $p = 0,0001$ sind die Überlebenszeiten der Patienten mit anaplastischen Astrozytomen in der univariaten Analyse länger als die Überlebenszeiten der Patienten mit einem Glioblastoma multiforme (Grafik 4.3.5).



Grafik 4.3.5: Mittlere Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Histologie (n = 109)

4.3.6 Operative Eingriffe und Resttumorvolumen im Verhältnis zum zeitlichen Verlauf

Die Art der Operation (nicht operiert, biopsiert, Teilresektion oder makroskopisch im Gesunden reseziert) erwies sich mit $p = 0,78$ in der univariaten Analyse als nicht signifikant für die Überlebenszeit. Auch die Analyse der Untergruppen rezidivierter und nicht rezidivierter Patienten sowie der Patienten mit einem anaplastischen Astrozytom und der Patienten mit einem Glioblastoma multiforme brachte keine signifikanten Zusammenhänge. Gleiches galt für die Anzahl der Eingriffe vor der Strahlentherapie. Das geschätzte Tumorstadium vor Beginn der Bestrahlung (siehe 4.2.3) konnte für 82 Patienten mit dem zeitlichen Verlauf verglichen werden. Das *Resttumorvolumen* als Parameter der Radikalität des operativen Eingriffs war mit $p = 0,002$ in der univariaten Analyse deutlich signifikant für die Dauer des rezidivfreien Intervalls aller Patienten, nicht jedoch für die Überlebenszeit ($p = 0,105$). Grafik 4.3.6 zeigt für die Gruppe der Patienten mit einem Tumorstadium von unter 25 ccm einen weniger steilen Abfall, also eine längere rezidivfreie Zeit als für Patienten mit einem Resttumorvolumen von mehr als 25 ccm.



Grafik 4.3.6: Rezidivfreie Intervalle in Abhängigkeit vom Tumorstadium vor Strahlentherapie (n = 82)

4.3.7 Mittlere Überlebenszeiten und rezidivfreie Intervalle in Abhängigkeit von Parametern der Strahlentherapie

Weder zwischen den Therapiegruppen 54 Gy, 60 Gy, 70 Gy, noch zwischen den einzelnen Gruppen und der Gruppe der Therapieabbrecher ließen sich signifikante Unterschiede in der Dauer von Überlebenszeit oder rezidivfreiem Intervall ermitteln. Auch die Methodik der Bestrahlungsplanung, die Anzahl der verwendeten Fraktionen

und die Höhe der mittleren Einzeldosis zeigten keinen signifikanten Effekt auf die zeitlichen Verläufe. Auch für die Gruppe der Patienten, welche sowohl eine optimale Strahlentherapie erhalten hatten als auch vollständig dokumentierbar waren, konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede von Überlebenszeit oder rezidivfreiem Intervall bezüglich der genannten Parameter gezeigt werden.

4.3.8 Rezidivlokalisationen im Verhältnis zur Dauer des rezidivfreien Intervalls und der Überlebenszeit

Die Lokalisation der Rezidive bezogen auf den Primärtumor, welche in der Einteilung Zentral-, Rand- und Fernrezidive untersucht wurde (siehe 3.9.2), hatte keinen signifikanten Einfluß auf die zeitlichen Verläufe. Auch die Lokalisation der Rezidive im Strahlengang, also die Unterscheidung, ob die Rezidive vollständig innerhalb des Areals der 95%-Isodosis auftraten oder ganz bzw. teilweise außerhalb dieses Areals, zeigte keinen signifikanten Effekt auf die Dauer des rezidivfreien Intervalls oder die Überlebenszeit.

Auch wenn sich zwischen Zentral-, Rand- und Fernrezidiven keine statistisch signifikanten Unterschiede in den rezidivfreien Intervallen und Überlebenszeiten zeigten, lassen die absoluten Zahlen doch erkennen, daß die Zentralrezidive die ungünstigsten Verläufe aufwiesen (siehe Tabelle 4.3.8).

Tabelle 4.3.8: Rezidivfreies Intervall und Überlebenszeit, aufgeschlüsselt nach Rezidivtyp

	rezidivfreies Intervall	n	Überlebenszeit	n
Zentralrezidive	143 +/-138 (11...770) Tage	67	321 +/-246 (15...1431) Tage	67
Randrezidive	103 +/-73 (12...204) Tage	7	335 +/-189 (91...612) Tage	7
Fernrezidive	161 +/-121 (63...425) Tage	9	343 +/-210 (125...719) Tage	9
alle Patienten	207 +/-277 (11...2201) Tage	109	349 +/-306 (15...2201) Tage	109

4.4 Radiologisch diagnostizierte Rezidive

Im folgenden wird die Verteilung der Merkmale und prognostischen Faktoren bei den radiologischen Rezidiven im Verhältnis zum Gesamtkollektiv beschrieben.

4.4.1 Häufigkeit

Im Beobachtungszeitraum (im Mittel 11½ Monate) wurde bei 85 Patienten (76,6%) ein radiographisch erkennbares Rezidiv nachgewiesen. 14 weitere Patienten (12,6%) starben im Beobachtungszeitraum, ohne daß vor ihrem Tod eine radiologische oder histologische Rezidivdiagnose gestellt werden konnte. Zu 12 Patienten (10,6%) konnte nach der letzten unauffälligen Kontrolluntersuchung keine weitere Information eingeholt werden (siehe Tabelle 4.3.3).

4.4.2 Histologie

Unter den Rezidiven waren 14 anaplastische Astrozytome (16,5%) und 71 Glioblastome (83,3%). Während bei den anaplastischen Astrozytomen im Beobachtungszeitraum 58,3% der Patienten ein radiologisches Rezidiv erlitten, waren es bei den Patienten mit Glioblastomen 81,6%. Die relativen Zahlen zeigen den deutlichen Unterschied in der Rezidivneigung zwischen anaplastischen Astrozytomen und Glioblastoma multiforme (siehe Tabelle 4.3.3).

4.4.3 Alter, Geschlecht, Lokalisation

Die Merkmale Alter, Geschlecht und Lokalisation des Primärtumors sind bei den Patienten mit radiologisch nachgewiesenen Rezidiven ähnlich verteilt wie im ursprünglichen Kollektiv.

4.4.4 Ausbreitung

Bei 4 Patienten mit einem Glioblastom (4,7% von 85 Rezidiven) konnte eine Ausbreitung des Rezidivs durch ventrikuläre Streuung diagnostiziert werden. Alle 4 Patienten hatten ein Glioblastom. Bei zwei weiteren Patienten mit einem anaplastischen Astrozytom (2,4%) wurde eine Ausbreitung des Rezidivtumors durch meningeale Aussaat festgestellt. Die übrigen 12 anaplastischen Astrozytome und 67 Glioblastome rezidierten lokal.

4.4.5 Größe der Primärtumoren

Die Patienten mit radiologisch nachgewiesenem Rezidiv sind durch größere Primärläsionen charakterisiert (siehe Tabellen 4.4.5a und 4.4.5b). So beträgt das mittlere Tumolvolumen nach Operation, aber vor der Strahlentherapie bei den Patienten mit radiologisch nachgewiesenem Rezidiv $36,1 \text{ cm}^3$, während das postoperative Tumolvolumen bei den Patienten ohne radiologischen Rezidivnachweis mit $20,4 \text{ cm}^3$ fast nur die Hälfte davon beträgt.

Tabelle 4.4.5a: Maße der Primärläsionen - Rezidivpatienten mit radiologischem Nachweis

Maße (cm)	Astrozytome (n = 11)	Glioblast. (n = 57)	Alle Rezidivpat. (n = 68)
Länge	4,0 +/- 2,3 (1,5...10,0)	4,0 +/- 1,7 (1,0...8,5)	4,0 +/- 1,8 (1,0...10,0)
Höhe	3,9 +/- 1,5 (2,0...7,0)	3,6 +/- 1,2 (1,2...6,0)	3,6 +/- 1,3 (1,2...7,0)
Breite	3,9 +/- 1,3 (2,5...6,0)	3,8 +/- 1,4 (1,2...7,5)	3,8 +/- 1,4 (1,2...7,5)
Vol. (cm^3)	43,4 +/- 62,0 (5,6...210,0)	34,7 +/- 32,0 (1,0...151,9)	36,1 +/- 38,0 (1,0...210,0)

Tabelle 4.4.5b: Maße der Primärläsionen - Patienten ohne radiologischen Rezidivnachweis

Maße (cm)	Astrozytome (n = 2)	Glioblast. (n = 13)	Alle Rezidivpat. (n = 15)
Länge	3,5 +/- 2,1 (2,0...5,0)	3,1 +/- 0,7 (1,5...4,0)	3,2 +/- 0,9 (1,5...5,0)
Höhe	3,5 +/- 0,7 (3,0...4,0)	3,5 +/- 1,0 (1,5...5,0)	3,5 +/- 1,0 (1,5...5,0)
Breite	3,5 +/- 0,7 (3,0...4,0)	3,2 +/- 1,1 (1,5...5,0)	3,3 +/- 1,0 (1,5...5,0)
Vol. (cm^3)	24,5 +/- 21,9 (9,0...40,0)	19,7 +/- 13,0 (2,3...50,0)	20,4 +/- 13,5 (2,3...50,0)

4.4.6 Operative Therapie

4.4.6.1 Anzahl der Operationen vor der Strahlentherapie

Die Patienten mit radiologisch nachgewiesenem Rezidiv haben eine höhere Zahl von Operationen vor Radiatio (siehe Tabelle 4.4.6.1a und 4.4.6.1b). Insbesondere entwickelten im Beobachtungszeitraum fast alle Patienten mit zwei oder mehr Operationen ein radiologisch nachweisbares Rezidiv (siehe Tabelle 4.4.6.1c).

Tabelle 4.4.6.1a: Operationen vor Radiatio, aufgeschlüsselt nach Histologie - Rezidivpatienten mit radiologischem Nachweis

Diagnose	*	1 Operation	2 Operationen	4 Operationen	Fallzahl
Astrozytome	1 (7,1%)	8 (57,1%)	4 (28,6%)	1 (1,7%)	14 (100,0%)
Glioblastome	3 (4,2%)	57 (80,3%)	11 (15,5%)	0 (0,0%)	71 (100,0%)
Gesamt	4 (4,7%)	65 (76,5%)	15 (17,6%)	1 (1,2%)	85 (100,0%)

* Unterlagen nicht mehr verfügbar

Tabelle 4.4.6.1b: Operationen vor Radiatio, aufgeschlüsselt nach Histologie - Patienten ohne radiologisch nachweisbares Rezidiv

Diagnose	*	1 Operation	2 Operationen	4 Operationen	Fallzahl
Astrozytome	1 (10,0%)	8 (80,0%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	10 (100,0%)
Glioblastome	1 (6,3%)	14 (87,5%)	1 (6,3%)	0 (0,0%)	16 (100,0%)
Gesamt	2 (7,7%)	22 (84,6%)	2 (7,7%)	0 (0,0%)	26 (100,0%)

* Unterlagen nicht mehr verfügbar

Tab 4.4.6.1c Mittlere Anzahl der Operationen im Vergleich von Patienten mit und ohne radiologisch nachweisbares Rezidiv

	Mittlere Anzahl der Operationen pro Patient
Radiologisches Rezidiv	1,22 +/- 0,5 (1...4) n = 81 Patienten
Kein radiologischer Nachweis	1,08 +/- 0,28 (1...2) n = 24 Patienten

4.4.6.2 Ausmaß der Resektion vor Strahlentherapie

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit einem radiologisch nachweisbaren Rezidiv zeigen sich Unterschiede in der Art der initial durchgeführten Eingriffe. So sind anfängliche Biopsien mit späteren Fernrezidiven assoziiert. Umgekehrt verhält es sich bei den Resektionen. Diese wurden am häufigsten bei Patienten durchgeführt, die später ein zentrales Rezidiv erlitten (Tabelle 4.4.6.2).

Tabelle 4.4.6.2: Ausmaß der initialen Resektion in Abhängigkeit vom Rezidivtyp

Rezidivtyp	nein/unbekannt*	Biopsie	Teilresektion	Totalresekt.**	Fallzahl
Zentralrezidiv	3 (4,3%)	9 (13,0%)	44 (63,8%)	13 (18,8%)	69 (100,0%)
Randrezidiv	1 (14,3%)	2 (28,6%)	4 (57,1%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)
Fernrezidiv	0 (0,0%)	4 (44,4%)	3 (33,3%)	2 (22,2%)	9 (100,0%)
Gesamt	4 (4,7%)	15 (17,6%)	51 (60,0%)	15 (17,6%)	85 (100,0%)

* Unterlagen nicht mehr verfügbar

**makroskopisch im Gesunden

4.4.7 Strahlentherapie der Primärtumoren

Bezüglich der Gesamtdosen, der mittleren Einzeldosen, der Fraktionierung, der Bestrahlungstechnik und der Felderplanung unterscheidet sich die Gruppe der Patienten mit einem im Beobachtungszeitraum aufgetretenen radiologisch nachweisbaren Rezidiv nicht wesentlich vom Gesamtkollektiv.

Leichte Differenzen zeigten sich im Vergleich der Planungsmethoden. Die zu vergleichenden Planungsmethoden waren:

Bis zum **Februar 96** (76 Patienten) wurde mit der 2-D-Planung gearbeitet. Bestrahlt wurden das Tumorumfang plus 3 cm Sicherheitsabstand mit einem Dosismaximum von 100 - 111%.

Vom **Februar 1996** bis zum **März 1997** (24 Patienten) wurde eine dreidimensionale Planung mit dem Helax-3D durchgeführt. Bestrahlt wurden das Tumolvolumen bzw. das Operationsgebiet plus Resttumor und eine Sicherheitsmarge von 2 bis 2,5 cm. Die Dosis im Zielvolumen lag im Bereich von 95 - 107 %.

Seit **März 1997** (11 Patienten) wurde nach dreidimensionaler Planung mit dem Helax-3D das Tumolvolumen plus 2,5 cm Sicherheitsabstand bestrahlt und mit einem Boost auf das Tumolvolumen plus 0,5 cm Sicherheitsmarge auf 70 Gy aufgesättigt.

Von den 76 bis Februar 96 behandelten Patienten erlitten 77,6% ein Rezidiv. Von den 24 zwischen Februar 96 und März 97 behandelten Patienten erlitten 79,2% ein Rezidiv, während von den 11 ab Mrz 97 behandelten Patienten 63,6% rezidierten (siehe Tabelle 4.4.7).

Tabelle 4.4.7: Planungsmethoden

	Tod	letzte Aufnahme kein Rezidiv	Rezidiv	Fallzahl
bis Feb 96	9 (11,8%)	8 (10,5%)	59 (77,6%)	76 (100,0%)
Feb 96 bis Mrz 97	3 (12,5%)	2 (8,3%)	19 (79,2%)	24 (100,0%)
ab Mrz 97	2 (18,2%)	2 (18,2%)	7 (63,6%)	11 (100,0%)
Gesamt	14 (12,6%)	12 (10,8%)	85 (76,6%)	111 (100,0%)

4.4.8 Abhängigkeit der Rezidivlokalisierung (radiologisch erfaßbar oder nicht erfaßbar) von der Positionierung im Bestrahlungsvolumen

4.4.8.1 Primärtumoren

Deutliche Unterschiede zwischen Patienten mit einem radiologisch nachweisbaren Rezidiv (siehe Tabelle 4.4.8.1a) und Patienten ohne im Beobachtungszeitraum radiologisch nachgewiesenem Rezidiv (siehe Tabelle 4.4.8.1b) ergeben sich bei der Abdeckung der Primärtumoren durch das Bestrahlungsvolumen.

Tabelle 4.4.8.1a: Lokalisation der Primärtumoren im Bestrahlungsfeld - radiologisches Rezidiv

Lokalisation	anapl. Astrozytome	Glioblastome	Gesamt
Zentrum des Zielfeldes	10 (71,4%)	45 (63,4%)	55 (64,7%)
ganz oder teilweise außerhalb	4 (28,6%)	23 (32,4%)	27 (31,8%)
Unterlagen nicht mehr verfügbar	0 (0,0%)	3 (4,2%)	3 (3,5%)
Gesamt	14 (100,0%)	71 (100,0%)	85 (100,0%)

Während der Anteil der Patienten, deren Primärtumor ausschließlich im Zentrum des Zielfeldes lag, bei den Rezidivpatienten 65% beträgt, lag er bei den Patienten ohne

radiologisch nachgewiesenes Rezidiv bei 92%, bei den radiologisch rezidivfreien Glioblastomen sogar bei 100%. Dies deutet auf Defizite bei der Abdeckung durch das bestrahlte Volumen bei den radiologisch nachweisbaren Rezidive hin.

Tabelle 4.4.8.1b: Lokalisation der Primärtumoren im Bestrahlungsfeld - Patienten ohne radiologisch nachweisbares Rezidiv

Lokalisation	anapl. Astrozytome	Glioblastome	Gesamt
Zentrum des Zielfeldes	8 (80,0%)	16 (100,0%)	24 (92,3%)
ganz oder teilweise außerhalb	2 (20,0%)	0 (0,0%)	2 (7,7%)
Gesamt	10 (100,0%)	16 (100,0%)	26 (100,0%)

4.4.8.2 Rezidive

Relativ häufig (über 40%) fanden sich Rezidivanteile außerhalb des bestrahlten Volumens. In knapp 57% der Fälle waren Rezidive eindeutig mitten im Bestrahlungsvolumen entstanden (siehe Tabelle 4.4.8.2).

Tabelle 4.4.8.2: Lokalisation der radiologisch nachgewiesenen Rezidive im Bestrahlungsfeld

Lokalisation	anapl. Astrozytome	Glioblastome	Gesamt
Zentrum des Zielfeldes	9 (64,3%)	39 (54,9%)	48 (56,5%)
Außerhalb	5 (35,7%)	30 (42,3%)	35 (41,2%)
Unterlagen nicht mehr verfügbar	0 (0,0%)	2 (2,8%)	2 (2,4%)
Gesamt	14	71	85

4.4.9 Rezidivlokalisierung bezogen auf den Primärtumor

Unter den ausgewerteten radiologischen Rezidiven befanden sich 69 zentrale Rezidive, fernerhin 7 Randrezidive und 9 Fernrezidive (siehe Tabelle 4.4.9). Allerdings ist sowohl bei den Randrezidiven als auch bei den Fernrezidiven zum Diagnosezeitpunkt zusätzlich ein zentrales Rezidiv in der Primärläsion aufgetreten.

Tabelle 4.4.9: Lokalisation der radiologisch nachweisbaren Rezidive bezogen auf den Primärtumor

Lokalisation	anapl. Astrozytome	Glioblastome	Gesamt
Zentrales Rezidiv	12 (85,7%)	57 (80,3%)	69 (81,2%)
Randrezidiv	1 (7,1%)	6 (8,5%)	7 (8,2%)
Fernrezidiv	1 (7,1%)	8 (11,3%)	9 (10,6%)
Gesamt	14 (100,0%)	71 (100,0%)	85 (100,0%)

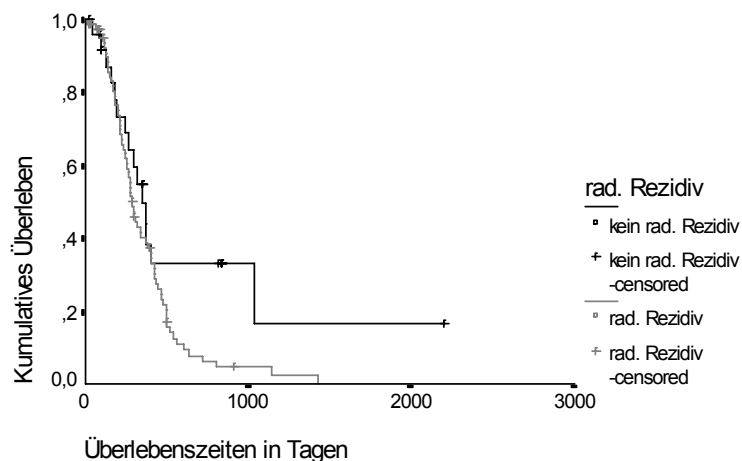
4.4.10 Verlauf

Das rezidivfreie Intervall betrug bei den Patienten, die ein radiologisch nachweisbares Rezidiv erlitten (siehe Tabelle 4.4.10), im Mittel knapp 5 Monate. Die darunter befindlichen Patienten mit anaplastischen Astrozytomen erlitten im Mittel nach knapp 6½ Monaten ein Rezidiv, die Glioblastompatienten bereits nach knapp 4½ Monaten.

Tabelle 4.4.10: Rezidivfreies Intervall und Überlebenszeit bei den Patienten mit radiologisch nachweisbaren Rezidiven und den Patienten ohne radiologischen Rezidivnachweis, aufgeschlüsselt nach Histologie

	Rezidivfreies Intervall	n	Überlebenszeit	n
rad. Rezidivnachw.	142 +/-131 (11...770) Tage	83	325 +/-236 (15...1431) Tage	83
anapl. Astrozyt.	192 +/- 154 (14...549) Tage	14	514 +/-371 (170...1431) Tage	14
Glioblastome	132 +/- 125 (11...770) Tage	69	286 +/-179 (15...914) Tage	69
kein Rezidivnachw.	414 +/-466 (26...2201) Tage	26	426 +/-460 (26...2201) Tage	26
anapl. Astrozyt.	713 +/-645 (52...2201) Tage	10	713 +/-645 (52...2201) Tage	10
Glioblastome	228 +/-124 (26...406) Tage	16	247 +/-120 (26...406) Tage	16
alle Patienten	207 +/-277 (11...2201) Tage	109	349 +/-306 (15...2201) Tage	109

Die Überlebenszeiten sind bei den Patienten mit radiologischem Rezidivnachweis im Vergleich zu den Patienten ohne radiologischen Rezidivnachweis signifikant ($p = 0,045$) kürzer (siehe Grafik 4.4.10). Zwei Patienten konnten nicht evaluiert werden (siehe 4.3.1).



Grafik 4.4.10: Überlebenszeiten, aufgeschlüsselt nach radiologischem Rezidivnachweis $n = 109$

4.4.11 Multifokale Rezidive

Insgesamt 23 radiologisch nachweisbare Rezidive (27,1%) traten an mehr als einer Lokalisation auf. Dies war bei den Glioblastomen mit 29,5% häufiger als bei den

anaplastischen Astrozytomen mit 14,3% (siehe Tabelle 4.4.11).

Tabelle 4.4.11: Anzahl der Rezidivlokalisationen, aufgeschlüsselt nach Histologie

Diagnose	1 Herd	2 Herde	3 Herde	4+ Herde	Gesamt
anapl. Astrozytome	12 (85,7%)	2 (14,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	14
Glioblastome	50 (70,4%)	11 (15,5%)	5 (7,0%)	5 (7,0%)	71
Gesamt	62 (72,9%)	13 (15,3%)	5 (5,9%)	5 (5,9%)	85

Unter den 23 multifokalen Rezidiven waren 7 zentrale Rezidive. In diesen 7 Fällen handelt es sich also um Patienten, bei denen bereits der Primärtumor an mehreren Lokalisationen aufgetreten war und welche nun an diesen primären Lokalisationen radiologisch eine erneute Größenzunahme der Läsionen aufweisen. Fernerhin traten bei 16 Patienten Rezidive an radiologisch bislang unauffälligen Lokalisationen auf, zusätzlich zur erneuten Größenzunahme der primären Läsion. Hierbei handelt es sich um die 7 genuinen Rand- (siehe 4.6) und 9 Fernrezidive (siehe 4.7).

4.5 Zentrale Rezidive

4.5.1 Häufigkeit

Von den 85 radiologisch nachgewiesenen Rezidiven insgesamt waren 69 Rezidive ausschließlich zentrale Rezidive. Dies entspricht einem Prozentsatz von 81,2% der radiologischen Rezidive (siehe Tabelle 4.4.9) und von 62,2% bezogen auf die Grundgesamtheit von 111 Patienten.

4.5.2 Histologie

Von den 69 zentralen Rezidiven waren 57 Glioblastome (82,6%). 12 zentrale Rezidive (17,4%) wurden anaplastischen Astrozytomen zugeordnet (siehe Tabelle 4.4.9).

4.5.3 Lokalisation

Von den 69 zentralen Rezidiven verteilte sich der überwiegende Teil (58 Fälle: 84,1%) auf die temporalen (23 Fälle: 33,3%), parietalen (22 Fälle: 31,9%) und frontalen (13 Fälle: 18,8%) Hirnareale (siehe Tabelle 4.5.3). Zwei Rezidive rezidierten multilokulär,

Tabelle 4.5.3: Histologie und Lokalisation der zentralen Rezidive

Hirnregion	anaplastische Astrozytome	Glioblastoma multiforme	Gesamt
Parietal	4 (33,3%)	18 (31,6%)	22 (31,9%)
Temporal	5 (41,7%)	18 (31,6%)	23 (33,3%)
Frontal	2 (16,7%)	11 (19,3%)	13 (18,8%)
Okzipital	0 (0,0%)	5 (8,8%)	5 (7,2%)
Zentral	0 (0,0%)	3 (5,3%)	3 (4,3%)
Dienzephal	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Multilokulär	0 (0,0%)	2 (3,5%)	2 (2,9%)
Gesamt	12 (100,0%)	57 (100,0%)	69 (100,0%)

also in verschiedenen Hirnarealen zugleich. In beiden Fällen war aber bereits der Primärtumor multilokulär, es handelt sich hierbei also um zentrale Rezidive.

4.5.4 Behandlungsergebnisse

4.5.4.1 Rezidivfreies Intervall

Das rezidivfreie Intervall bei den Patienten mit einem zentralen Rezidiv betrug im Mittel knapp 5 Monate (Siehe Tabelle 4.5.4.1). Es war bei den anaplastischen Astrozytomen mit fast 7 Monaten deutlich länger als bei den Glioblastomen, welche im Mittel bei knapp 4½ Monaten lagen.

Tabelle 4.5.4.1: Rezidivfreies Intervall bei den zentralen Rezidiven, aufgeschlüsselt nach Histologie

Diagnose	Rezidivfreies Intervall im Mittel	Anzahl
anapl. Astrozyt.	202 +/- 163 (14...549) Tage	12
Glioblastome	131 +/- 130 (11...770) Tage	55
Gesamt	143 +/- 138 (11...770) Tage	67

4.5.4.2 Mittlere Überlebenszeit

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit einem radiologisch nachgewiesenen zentralen Rezidiv betrug 10½ Monate und liegt damit unter der mittleren Überlebenszeit aller Patienten von 11½ Monaten (siehe 4.3.2). Die Patienten mit einem anaplastischen Astrozytom lebten in dieser Gruppe im Mittel mit knapp 17 Monaten länger als die Patienten mit einem Glioblastom bei gut 9 Monaten Überlebenszeit (siehe Tabelle 4.5.4.2).

Tabelle 4.5.4.2: Mittlere Überlebenszeit bei den zentralen Rezidiven, aufgeschlüsselt nach Histologie

Diagnose	Mittlere Überlebenszeit	Anzahl
anapl. Astrozyt.	515 +/- 404 (170...1431) Tage	12
Glioblastome	279 +/- 175 (15...914) Tage	55
Gesamt	321 +/- 246 (15...1431) Tage	67

4.5.5 Gesamtdosen

6 Patienten (8,7%) mit einem radiologisch nachgewiesenen zentralen Rezidiv erhielten eine Gesamtdosis von 70 Gy. 35 Patienten (50,7%) wurden mit 60 Gy behandelt und 11 (15,9%) mit 54 Gy (siehe Tabelle 4.5.5).

Tabelle 4.5.5: Gesamtdosen bei den zentralen Rezidiven, aufgeschlüsselt nach Histologie

Dosis	Glioblastome	anapl. Astrozytome	Gesamtzahl
70 Gy	6 (10,5%)	0 (0,0%)	6 (8,7%)
60 Gy	28 (49,1%)	7 (58,3%)	35 (50,7%)
54 Gy	8 (14,0%)	3 (25,0%)	11 (15,9%)
Unvollständig/Andere	15 (26,3%)	2 (16,7%)	17 (24,6%)
Gesamt	57 (100,0%)	12 (100,0%)	69 (100,0%)

4.5.6 Multifokale Rezidive

Ein Zehntel (7 Patienten) der radiologisch nachgewiesenen zentralen Rezidive rezidierten multifokal, also an mehreren Lokalisationen im selben Hirnareal (siehe Tabelle 4.5.6). In allen von diesen 7 Fällen war bereits der Primärtumor multifokal aufgetreten (siehe 4.4.11). Zwei dieser Tumoren waren zudem primär multilokulär, also in verschiedenen Hirnarealen aufgetreten (siehe Tabelle 4.5.3 und 4.2.2).

Tabelle 4.5.6: Anzahl der Rezidivlokalisationen der Lokalrezidive, aufgeschlüsselt nach Histologie

Diagnose	1 Herd	2 Herde	3 Herde	4+ Herde	Gesamt
anapl. Astrozytome	12 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	12(100,0%)
Glioblastome	50 (87,7%)	2 (3,5%)	2 (3,5%)	3 (5,4%)	56(100,0%)
Gesamt	62 (89,9%)	2 (2,9%)	2 (2,9%)	3 (4,2%)	69(100,0%)

4.5.7 Verhältnis von Zielvolumen und Bestrahlungsvolumen

4.5.7.1 Primärtumoren

Verglichen mit der Gruppe der Patienten ohne radiologischen Rezidivnachweis, welche eine Abdeckung von über 90% aufwiesen (siehe 4.4.8.1), erhielten die Patienten mit einem radiologischen Rezidiv eine schlechtere Abdeckung der Primärläsion. Bei 30%

der späteren zentralen Rezidive lagen Anteile des Primärtumors außerhalb der 95%-Isodose (siehe Tabelle 4.5.7.1).

Tabelle 4.5.7.1: Lokalisation der Primärtumoren der zentralen Rezidive im Bestrahlungsfeld

Lokalisation	anapl. Astrozytome	Glioblastome	Gesamt
Zentrum des Zielfeldes	8 (66,7%)	37 (64,9%)	45 (65,2%)
ganz oder teilweise außerhalb	4 (33,3%)	17 (29,8%)	21 (30,4%)
Unterlagen nicht mehr verfügbar	0 (0,0%)	3 (5,3%)	3 (4,3%)
Gesamt	12 (100,0%)	57 (100,0%)	69 (100,0%)

4.5.7.2 Rezidive

Die zentralen Rezidive sind ähnlich im Bestrahlungsvolumen angeordnet wie die Primärläsionen. Daher sind auch die zentralen Rezidive zum größten Teil im bestrahlten Bereich gelegen, also mindestens 1 cm von der Feldgrenze entfernt (siehe Tabelle 4.5.7.2). Immerhin bei einem Drittel fanden sich Anteile außerhalb des Bestrahlungsvolumens.

Tabelle 4.5.7.2: Lokalisation der zentralen Rezidive im Bestrahlungsfeld

Lokalisation	anapl. Astrozytome	Glioblastome	Gesamt
Zentrum des Zielfeldes	8 (66,7%)	36 (63,2%)	44 (63,8%)
ganz oder teilweise außerhalb	4 (33,3%)	19 (33,3%)	23 (33,3%)
Unterlagen nicht mehr verfügbar	0 (0,0%)	2 (3,5%)	2 (2,9%)
Gesamt	12 (100,0%)	57 (100,0%)	69 (100,0%)

4.6 Randrezidive

4.6.1 Häufigkeit

Insgesamt 7 Rezidive (8,2%) erfüllten die Bedingungen, um als Randrezidive gewertet zu werden (siehe Tabelle 4.4.9) Sie waren definitionsgemäß radiologisch nicht weiter als 3 cm vom Rand des Primärherdes entfernt, ohne aber mit ihm in einer radiologisch nachweisbaren kontinuierlichen Verbindung zu stehen. Bei allen Randrezidiven war auch ein zentrales Tumorwachstum zu verzeichnen.

4.6.2 Histologie

Auch bei den Randrezidiven waren die Glioblastome deutlich in der Mehrheit. 6 der 7 Randrezidive waren Glioblastome (85,7%), nur ein anaplastisches Astrozytom (14,3%)

war dabei.

4.6.3 Lokalisation und Ausbreitung

5 der Randrezidive befanden sich parietal, und jeweils eines zentral und okzipital. Das anaplastische Astrozytom befand sich unter den parietalen Lokalisationen.

Bei den Randrezidiven erfolgte die Ausbreitung ausschließlich durch lokale Infiltration.

4.6.4 Behandlungsergebnisse

4.6.4.1 Rezidivfreies Intervall

Das rezidivfreie Intervall betrug bei den 7 Randrezidiven im Mittel fast 3½ Monate, wobei das anaplastische Astrozytom mit knapp 7 Monaten deutlich über diesem Schnitt lag (siehe Tabelle 4.6.4.1). Das rezidivfreie Intervall ist bei den Glioblastomen unter den Randrezidiven besonders kurz.

Tabelle 4.6.4.1: Rezidivfreies Intervall der radiologisch nachgewiesenen Randrezidive, aufgeschlüsselt nach Histologie

Diagnose	Rezidivfreies Intervall im Mittel	Anzahl
anapl. Astrozyt.	204 Tage	1
Glioblastome	87 +/- 63 (12...183) Tage	6
Gesamt	103 +/- 72 (12...204) Tage	7

4.6.4.2 Mittlere Überlebenszeit

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit einem radiologisch nachgewiesenen Randrezidiv liegt mit knapp 11 Monaten etwas unter der Überlebenszeit aller Patienten (siehe 4.3.2) von 11½ Monaten und über der Überlebenszeit der Patienten mit einem radiologisch nachgewiesenen zentralen Rezidiv (4.5.4.2) von 10½ Monaten (siehe Tabelle 4.6.4.2).

Tabelle 4.6.4.2: Mittlere Überlebenszeit der radiologisch nachgewiesenen Randrezidive, aufgeschlüsselt nach Histologie

Diagnose	Mittlere Überlebenszeit	Anzahl
anapl. Astrozyt.	521 Tage	1
Glioblastome	304 +/- 187 (91...612) Tage	6
Gesamt	335 +/- 189 (91...612) Tage	7

4.6.5 Gesamtdosen

In der Gruppe der Patienten mit einem radiologisch nachgewiesenen Randrezidiv stellten die Patienten, welche eine Gesamtdosis von 54 Gy erhielten, mit 3 Personen (42,9 %) die größte Gruppe dar (siehe Tabelle 4.6.5).

Tabelle 4.6.5: Gesamtdosen der radiologisch nachgewiesenen Randrezidive, aufgeschlüsselt nach Histologie

Dosis	Glioblastome	anapl. Astrozytome	Gesamtzahl
70 Gy	1 (16,7%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)
60 Gy	1 (16,7%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)
54 Gy	2 (33,3%)	1 (100,0%)	3 (42,9%)
Unvollständig/Andere	2 (33,3%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)
Gesamt	6 (100,0%)	1 (100,0%)	7 (100,0%)

4.6.6 Multifokale Rezidive

Alle 7 Randrezidive waren bifokal, das heißt bei den betroffenen Patienten trat neben dem Randrezidiv auch noch ein Lokalrezidiv am Ort der Primärläsion auf (siehe Tabelle 4.6.6).

Tabelle 4.6.6: Anzahl der Rezidivlokalisationen bei den Randrezidiven, aufgeschlüsselt nach Histologie

Diagnose	1 Herd	2 Herde	3 Herde	4+ Herde	Gesamt
anapl. Astrozytome	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1
Glioblastome	0 (0,0%)	6 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6
Gesamt	0 (0,0%)	7 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7

4.6.7 Distanz zum Primärherd

4.6.7.1 Abstand vom Rand der Primärläsion

Der Mindestabstand zwischen der äußeren Kante der 7 Randrezidive und dem Rand des Primärherdes betrug im Mittel 1,4 cm. Der maximale Abstand betrug 2,0 cm, der kleinste Abstand betrug 0,8 cm (siehe Tabelle 4.6.7.1).

Tabelle 4.6.7.1: Distanz zwischen Primärtumor und Randrezidiv, aufgeschlüsselt nach Histologie

Diagnose	Mittlere Distanz	Anzahl
Anaplastische Astrozytome	0,8 cm	1
Glioblastome	1,5 +/- 0,5 (1,0...2,0) cm	6
Gesamt	1,4 +/- 0,5 (0,8...2,0) cm	7

4.6.7.2 Abstand zur Mitte der Primärläsion

Die Distanz zwischen der äußeren Kante der 7 Randrezidive und der Mitte der Primärläsion, berechnet als Summe aus dem halben Durchmesser der Primärläsion und dem Mindestabstand zwischen der äußeren Kante von Randrezidiv und Primärläsion, betrug im Mittel 2,8 cm (siehe Tabelle 4.6.7.2).

Tabelle 4.6.7.2: Distanz zwischen Zentrum des Primärtumors und Randrezidiv, aufgeschlüsselt nach Histologie

Diagnose	Mittlere Distanz	Anzahl
Anaplastische Astrozytome	2,0 cm	1
Glioblastome	2,9 +/- 0,7 (1,8...4,0) cm	6
Gesamt	2,8 +/- 0,8 (1,8...4,0) cm	7

4.6.8 Verhältnis von Zielvolumen und Bestrahlungsvolumen

Auch bei den Randrezidiven überwiegen die noch vollständig im Bestrahlungsvolumen der Primärläsion gelegenen Rezidive, allerdings nur knapp mit 57,1% (siehe Tabelle 4.6.8b). Die Abdeckung durch das Bestrahlungsvolumen ist sowohl bei den Primärtumoren (Tabelle 4.6.8a) als auch bei den Rezidiven (Tabelle 4.6.8b) gleich.

Tabelle 4.6.8a: Lokalisation der Primärtumoren der Randrezidive im Bestrahlungsfeld

Lokalisation	anap. Astrozytome	Glioblastome	Gesamt
Zentrum des Zielfeldes	1 (100,0%)	3 (50,0%)	4 (57,1%)
ganz oder teilweise außerhalb	0 (0,0%)	3 (50,0%)	3 (42,9%)
Gesamt	1	6	7

Tabelle 4.6.8b: Lokalisation der Randrezidive im Bestrahlungsfeld

Lokalisation	anap. Astrozytome	Glioblastome	Gesamt
Zentrum des Zielfeldes	1 (100,0%)	3 (50,0%)	4 (57,1%)
ganz oder teilweise außerhalb	0 (0,0%)	3 (50,0%)	3 (42,9%)
Gesamt	1	6	7

4.7 Fernrezidive

4.7.1 Häufigkeit

Bei 9 (10,6%) der 85 radiologisch nachgewiesenen Rezidive sind zusätzlich zu den zentralen Rezidiven Fernrezidive aufgetreten (siehe Tabelle 4.4.9), also Rezidive ohne radiographisch sichtbare Verbindung zur Primärläsion und mehr als 3 cm von ihr

entfernt.

4.7.2 Histologie

8 der 9 Fernrezidive (88,9%) waren Glioblastome. Ein Fernrezidiv (11,1%) war ein Astrozytom (siehe Tabelle 4.3.3).

4.7.3 Lokalisation und Ausbreitung

4 der 9 Fernrezidive breiteten sich durch ventrikuläre Streuung aus. Das anaplastische Astrozytom bildete sein Fernrezidiv mittels meningealer Aussaat.

4.7.3.1 Primärläsionen

Frontale (drei Patienten), parietale (zwei Patienten), okzipitale (zwei Patienten, darunter das anaplastische Astrozytom) und zentrale Lokalisationen kommen bei den Primärläsionen von Tumoren vor, die im weiteren Verlauf zu Fernrezidiven führten.

4.7.3.2 Fernrezidive

Zwei der 9 Fernläsionen befanden sich im rechten Seitenventrikel. Jeweils zwei wurden im Kleinhirn sowie parietal auf der kontralateralen Hemisphäre lokalisiert und je eine Läsion im Hirnstamm (das anaplastische Astrozytom), dem linken Seitenventrikel und zentral im Thalamus.

4.7.4 Behandlungsergebnisse

4.7.4.1 Rezidivfreies Intervall

Bei den Fernrezidiven betrug das rezidivfreie Intervall im Mittel etwas über 5 Monate. Die längste rezidivfreie Zeit betrug 14 Monate. Das kürzeste rezidivfreie Intervall dauerte nur 2 Monate (siehe Tabelle 4.7.4.1).

Tabelle 4.7.4.1: Rezidivfreies Intervall, aufgeschlüsselt nach Histologie - Fernrezidive

Diagnose	Rezidivfreies Intervall im Mittel	Anzahl
Anaplastische Astrozytome	67 Tage	1
Glioblastome	172 +/- 124 (63...425) Tage	8
Gesamt	161 +/- 121 (63...425) Tage	9

4.7.4.2 Mittlere Überlebenszeit

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit einem radiologisch nachgewiesenen Fernrezidiv (Glioblastom) liegt mit knapp 11 Monaten (siehe Tabelle 4.7.5.2) etwas günstiger als die Überlebenszeit aller Patienten mit Glioblastom (siehe 4.3.2) von etwa 9 Monaten. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit einem Fernrezidiv war auch länger als die Überlebenszeit der Patienten mit einem Randrezidiv (ca. 10 Monate, siehe 4.6.4.2) und länger als die Überlebenszeit der Patienten mit einem radiologisch nachgewiesenen zentralen Rezidiv (siehe 4.5.4.2) von 9 Monaten.

Tabelle 4.7.4.2: Mittlere Überlebenszeit, aufgeschlüsselt nach Histologie - Fernrezidive

Diagnose	Mittlere Überlebenszeit	Anzahl
Anaplastische Astrozytome	502 Tage	1
Glioblastome	323 +/- 216 (125...719) Tage	8
Gesamt	343 +/- 211 (125...719) Tage	9

4.7.5 Gesamtherddosen

Von den Patienten mit einem radiologisch nachgewiesenen Fernrezidiv erhielten drei (33,3%) eine Gesamtdosis von 70 Gy, zwei (22,2 %) wurden mit 54 Gy behandelt, und einer (11,1%) mit 60 Gy (siehe Tabelle 4.7.5).

Tabelle 4.7.5: Gesamtdosen, aufgeschlüsselt nach Histologie - Fernrezidive

Dosis	Glioblastome	anapl. Astrozytome	Gesamtzahl
70 Gy	4 (50,0%)	0 (0,0%)	4 (44,4%)
60 Gy	1 (12,5%)	1 (100,0%)	2 (22,2%)
54 Gy	2 (25,0%)	0 (0,0%)	2 (22,2%)
Unvollständig/Andere	1 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)
Gesamt	8 (100,0%)	1 (100,0%)	9 (100,0%)

4.7.6 Multifokale Rezidive

Bei den Patienten mit einem Fernrezidiv überwiegen die multifokalen Rezidive mit mehr als 2 Herden (55,5%) (siehe Tabelle 4.7.6).

Tabelle 4.7.6: Anzahl der Rezidivlokalisationen, aufgeschlüsselt nach Histologie - Fernrezidive

Diagnose	1 Herd	2 Herde	3 Herde	4+ Herde	Gesamt
anapl. Astrozytome	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1
Glioblastome	0 (0,0%)	3 (37,5%)	3 (37,5%)	2 (25,0%)	8
Gesamt	0 (0,0%)	4 (44,4%)	3 (33,3%)	2 (22,2%)	9

4.7.7 Abstand vom Rand des Primärherdes

Bei den 9 Fernrezidiven betrug die Distanz vom Rand des Rezidivs bis zum Rand des Primärtumors im Mittel 6,1 cm (SD 2,5 cm). Die kürzeste Entfernung war 3 cm, die weiteste 10 cm (siehe Tabelle 4.7.7).

Tabelle 4.7.7: Distanz zwischen Primärtumor und Fernrezidiv, aufgeschlüsselt nach Histologie

Diagnose	Mittlere Distanz	Anzahl
Anaplastische Astrozytome	6,0 cm	1
Glioblastome	6,1 +/- 2,7 (3,0...10,0) cm	8
Gesamt	6,1 +/- 2,5 (3,0...10,0) cm	9

4.7.8 Verhältnis von Zielvolumen und Bestrahlungsvolumen

Bei den Fernrezidiven finden sich ausschließlich Rezidive außerhalb des zentralen Zielfeldes (siehe Tabelle 4.7.8b). Die Primärtumoren der Fernrezidive zeigen eine bessere Abdeckung von zwei Dritteln der Tumoren (siehe Tabelle 4.7.8a).

Tabelle 4.7.8a: Lokalisation der Primärtumoren der Fernrezidive im Bestrahlungsfeld

Lokalisation	anapl. Astrozytome	Glioblastome	Gesamt
Zentrum des Zielfeldes	1 (100,0%)	5 (62,5%)	6 (66,7%)
ganz oder teilweise außerhalb	0 (0,0%)	3 (37,5%)	3 (33,3%)
Gesamt	1 (100,0%)	8 (100,0%)	9 (100,0%)

Tabelle 4.7.8b: Lokalisation der Fernrezidive im Bestrahlungsfeld

Lokalisation	anapl. Astrozytome	Glioblastome	Gesamt
Zentrum des Zielfeldes	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ganz oder teilweise außerhalb	1 (100,0%)	8 (100,0%)	9 (100,0%)
Gesamt	1 (100,0%)	8 (100,0%)	9 (100,0%)

4.8 Langzeitüberlebende

10 Patienten haben länger als zwei Jahre überlebt. 4 dieser Patienten (40%) erlitten im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv. Das Durchschnittsalter lag mit $40 \pm 12,27$ (21...57) Jahren deutlich unter den Altersdurchschnitt aller Patienten von 54,5 Jahren (siehe 4.1.1). Unter den 10 Patienten, welche länger als 2 Jahre überlebten, waren 7 Männer und drei Frauen.

4.8.1 Histologie

Bei 9 der Langzeitüberlebenden handelte es sich um anaplastische Astrozytome (90%), bei einem um Glioblastoma multiforme (10%). Bei den 4 Rezidiven handelte es sich um drei Astrozytome (75%) und ein Glioblastom (25%). Das Volumen der Primärtumoren der Patienten, welche länger als 2 Jahre überlebten war mit durchschnittlich $15,72 \text{ cm}^3$ ($\pm 6,74$ (8,12...22,50), $n = 5$) deutlich kleiner als das Primärtumorumvolumen aller Patienten von $33,3 \text{ cm}^3$ (siehe 4.2.3).

4.8.2 Lokalisation und Ausbreitung

Alle 10 Läsionen befanden sich supratentoriell und traten nur an einer Lokalisation auf. Die Primärläsionen teilten sich in frontale (drei Patienten), parietale (drei Patienten, hierunter das Glioblastom), temporale (zwei Patienten), dienzepale (ein Patient) und zentrale Lokalisationen (ein Patient) auf.

Alle 4 Rezidive, welche in der Gruppe der länger als zwei Jahre überlebenden Patienten auftraten, waren ausschließlich zentrale Rezidive. Entsprechend waren die Rezidive jeweils einmal frontal, parietal, temporal und dienzephal lokalisiert.

4.8.3 Therapie

Alle Patienten, welche länger als 2 Jahre überlebten wurden radiotherapeutisch und chirurgisch behandelt. Keiner dieser Patienten erhielt eine Chemotherapie. 8 der länger als zwei Jahre überlebenden Patienten erhielten Kortikoide.

4.8.3.1 Strahlentherapie

4.8.3.1.1 Gesamtherddosen

Die durchschnittliche Gesamtherddosis der Patienten, welche länger als 2 Jahre überlebten, lag mit 49,56 Gy deutlich unter den angestrebten Dosen von 54, 60 oder 70 Gy (siehe Tabelle 4.8.3.1.1). 4 Patienten erhielten zwar eine Gesamtdosis von 60 Gy, diese lagen jedoch mit einer mittleren Überlebenszeit von 31½ Monaten (961,5 Tage +/- 156,96 (823...1147)) zwar deutlich über der Überlebenszeit aller Patienten von 11½ Monaten (siehe 4.3.2), aber verglichen mit den übrigen Patienten, welche länger als 2 Jahre überlebten, war die Überlebenszeit dieser 4 Patienten im Durchschnitt 4 Monate kürzer (siehe Tabelle 4.8.4.2).

Der Patient mit dem Glioblastom brach die Strahlentherapie ab.

Tabelle 4.8.3.1.1: Gesamtdosen, aufgeschlüsselt nach Histologie - Langzeitüberlebende

Diagnose	Gesamtherddosen	Anzahl
Anaplastische Astrozytome	49,56 +/- 16,64 (20...60) Gray	9
Glioblastome	32 Gray	1
Gesamt	47,80 +/- 16,65 (20...60) Gray	10

4.8.3.1.2 Verhältnis von Zielvolumen und Bestrahlungsvolumen

Bei 8 der 10 Patienten, welche länger als 2 Jahre überlebten, lag der Primärtumor vollständig im Bestrahlungsvolumen (siehe Tabelle 4.8.3.1.2). 4 dieser Patienten erlitten ein Rezidiv. Lediglich eines dieser Rezidive lag teilweise außerhalb des Bestrahlungsvolumens. Hierbei handelte es sich um ein anaplastisches Astrozytom.

Tabelle 4.8.3.1.2: Lokalisation der Primärtumoren der Langzeitüberlebenden im Bestrahlungsfeld

Lokalisation	anapl. Astrozytome	Glioblastome	Gesamt
Zentrum des Zielfeldes	7 (77,8%)	1 (100%)	8 (80%)
ganz oder teilweise außerhalb	2 (22,2%)	0 (0,0%)	2 (20%)
Gesamt	9 (100,0%)	1 (100,0%)	10 (100,0%)

4.8.3.2 Operative Therapie

Drei Patienten, welche länger als 2 Jahre überlebten, wurden biopsiert, bei 5 Patienten wurde der Tumor teilreseziert (darunter auch der Patient mit dem Glioblastom), bei einem Patienten wurde der Tumor makroskopisch im Gesunden reseziert und bei einem Patienten konnte retrospektiv nicht mehr geklärt werden, welche Form der chirurgischen

Intervention verwendet wurde. 7 Patienten einschließlich des Patienten mit dem Glioblastom wurden einmal operiert und zwei Patienten wurden zweimal operiert.

4.8.4 Behandlungsergebnisse

4.8.4.1 Rezidivfreies Intervall

Bei den Patienten, welche länger als 2 Jahre überlebten, betrug das rezidivfreie Intervall im Mittel knapp 2½ Jahre. Der Patient mit Glioblastoma multiforme lag etwa drei Monate darunter (siehe Tabelle 4.8.4.1).

Tabelle 4.8.4.1: Rezidivfreies Intervall, aufgeschlüsselt nach Histologie - Langzeitüberlebende

Diagnose	Rezidivfreies Intervall im Mittel	Anzahl
Anaplastische Astrozytome	873,89 +/- 549,63 (318...2201) Tage	9
Glioblastome	770 Tage	1
Gesamt	863,50 +/- 519,24 (318... 2201) Tage	10

4.8.4.2 Mittlere Überlebenszeit

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten, welche länger als 2 Jahre überlebten, ist mit knapp drei Jahren (siehe Tabelle 4.8.4.2) dreimal so lang wie die aller Patienten (siehe 4.3.2).

Tabelle 4.8.4.2: Mittlere Überlebenszeit, aufgeschlüsselt nach Histologie - Langzeitüberlebende

Diagnose	Mittlere Überlebenszeit	Anzahl
Anaplastische Astrozytome	1107,33 +/- 459,95 (807...2201) Tage	9
Glioblastome	914 Tage	1
Gesamt	1088 +/- 437,93 (807...2201) Tage	10

5 DISKUSSION

Es wurden bereits einige Rezidivanalysen durchgeführt (z. B. Chan et al. 2002, Aydin et al. 2001). Vom Umfang her liegt unser Kollektiv mit 85 analysierten Rezidivpatienten im oberen Bereich. Ziel der vorliegenden Untersuchung war zum einen eine Überprüfung vorliegender Daten, zum anderen sollte ein historisches Vergleichskollektiv für zukünftige innovative Therapieansätze gebildet und deren Rationale abgeschätzt werden.

5.1 Patienten

5.1.1 Alter

Das Alter von Patienten bei der Erstdiagnose eines malignen Glioms hat sich in vielen Studien als wichtiger prognostischer Parameter herausgestellt, ältere Patienten mit malignen Gliomen haben eine deutlich ungünstigere Prognose. Dies konnte auch in großen epidemiologischen Untersuchungen bestätigt werden (Barnholtz-Sloan et al. 2003). In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich dieser Zusammenhang ebenfalls. Die Differenz in der Dauer des rezidivfreien Intervalls in den einzelnen Altersgruppen war statistisch signifikant (siehe 4.3.4). Verglichen mit prospektiven Studien (z. B. Chang-CN et al. 2003) lag das mittlere Alter unserer ausgewerteten Patienten mit 54,5 Jahren (+/- 12,5) im oberen Bereich, während retrospektive Untersuchungen eine ähnliche Altersverteilung aufweisen (so etwa bei Lutterbach et al. 2003). In prospektiven klinischen Studien werden häufig Therapien untersucht, welche nur für ein stark vorselektiertes Patientenkollektiv geeignet sind, was beispielsweise bei den Therapieverfahren Seedimplantation oder Radiochirurgie gewöhnlich der Fall ist, so daß in diesen Studien vor allem jüngere Patienten mit besserer Prognose untersucht werden (Brada und Yung 2000). Nur etwa ein Drittel aller malignen Gliome sind für eine Brachytherapie geeignet, und dies ist genau das Drittel mit den günstigsten prognostischen Faktoren und Ergebnissen (Laperriere et al. 1998). In unserem Kollektiv sind fast ausschließlich Patienten, für welche die Standardtherapie Operation plus externe Strahlentherapie vorgesehen war. Daher ist der Anteil älterer Patienten mit schlechter Prognose hier größer. Patienten mit anaplastischen Astrozytomen sind erwartungsgemäß im Mittel mit 47 Jahren deutlich jünger als die Patienten mit

Glioblastoma multiforme mit 57 Jahren (vgl. Davis et al. 1998 und Tabelle 4.1.1).

5.1.2 Geschlecht

Die Geschlechtsverteilung weist typischerweise ein Überwiegen von männlichen Patienten auf. In unserem Kollektiv waren 87 (64,4 %) der Patienten männlich und 48 (35,6 %) weiblich. Dies ist bei den Patienten mit anaplastischen Astrozytomen mit 18 (75%) männlichen und 6 (25%) weiblichen deutlicher ausgeprägt als bei den Patienten mit Glioblastoma multiforme mit 53 (60,9%) männlichen und 34 (39,1%) weiblichen Patienten (siehe 4.1.2). Diese Verteilung ist in anderen größeren Studien ähnlich (Halperin et al. 1993, Chang et al. 1983).

5.2 Tumoren

5.2.1 Histologie

Bei 87 Patienten (78,4%) im untersuchten Kollektiv lautete die histologische Diagnose Glioblastoma multiforme, bei 24 Patienten (21,6%) anaplastisches Astrozytom (siehe 4.2.1). Die separate Betrachtung dieser beiden Diagnosegruppen ist notwendig und findet sich in vielen Untersuchungen aus dem Bereich der Rezidivanalyse (z. B. Kim et al. 1997, Salminen et al. 1996). Beide Gruppen haben bei ähnlicher therapeutischer Herangehensweise deutliche Unterschiede im befallenen Kollektiv und der Prognose (Chang et al. 2001). Diese Differenz wurde auch in der vorliegenden Untersuchung deutlich, insbesondere bei der lokalen Kontrolle. Wie unter 4.4.2 beschrieben, waren 14 der 85 radiologisch nachgewiesenen Rezidive anaplastische Astrozytome (16,5%) und 71 Glioblastome (83,3%). Nur bei 58,3% der Patienten mit anaplastischem Astrozytom wurde also im Untersuchungszeitraum ein Rezidiv radiologisch nachgewiesen, bei den Patienten mit Glioblastoma multiforme waren es 81,6%. Die Differenz in der Dauer des rezidivfreien Intervalls zwischen anaplastischen Astrozytomen und Glioblastoma multiforme war statistisch signifikant (siehe 4.3.5).

5.2.2 Lokalisation

Die primäre Lokalisation der untersuchten Neoplasien waren die Großhirnhemisphären, und hier vor allem die parietalen, temporalen und frontalen Areale (siehe 4.2.2).

Untersuchungen, welche die Lokalisation mit berücksichtigen (Nakagawa et al. 1998, Shrieve et al. 1995, Garden et al. 1991), insbesondere jedoch jene mit größeren Patientenzahlen (Barker et al. 1996, Chang et al. 1983), zeigen ähnliche Verteilungsmuster auf.

5.2.3 Größe der Primärtumoren

Mit einem medianen Tumolvolumen von $24,0 \text{ cm}^3$ (siehe 4.2.3) liegt das untersuchte Patientenkollektiv im oberen Bereich (z. B. Aydin et al. 2001: mittleres präoperatives Tumolvolumen von 19 cm^3), vor allem verglichen mit Studien, welche radiochirurgische Verfahren mit einbeziehen (Graves et al 2001: $8,7 \text{ cm}^3$). Bei radiochirurgischen Studien handelt es sich zumeist um ein stark nach Tumorgröße vorselektiertes Patientenkollektiv. Die Größe des Primärtumors scheint, wie in anderen Untersuchungen festgestellt (z. B. Lacroix et al. 2001), so auch in unserer Studie prognostisch von Bedeutung zu sein. In der vorliegenden Arbeit war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit einem Resttumolvolumen vor der Strahlentherapie von über oder unter 25 cm^3 bezüglich des rezidivfreien Intervalls statistisch signifikant (4.3.6). Zudem betrug das mittlere Ellipsoidvolumen des Primärtumors nach Operation, jedoch vor der Strahlentherapie der Patienten mit einem radiologisch nachgewiesenen Rezidiv $36,1 \text{ cm}^3$, das der Patienten ohne diesen Nachweis jedoch nur $20,4 \text{ cm}^3$, also fast die Hälfte davon (4.4.5). Dies unterstreicht die Bedeutung des Tumolvolumens vor der Strahlentherapie für die Prognose und erklärt die relativ kurzen Verläufe bis zur Wiedererkrankung in unserer Untersuchung.

5.3 Therapie

76 Patienten wurden mit chirurgischer Tumorreduktion bzw. Biopsie (siehe 4.2.4.2) und externer zweidimensionaler geplanter Bestrahlung (siehe 4.4.7) mit zumeist 54 oder 60 Gy (siehe 4.2.5.1) behandelt. 24 Patienten erhielten neben der Operation eine 3D-geplante Bestrahlung von bis zu 70 Gy. Ein kleineres Kollektiv von 11 Patienten wurde

operiert, mit bis zu 60 Gy 3D-geplant bestrahlt und mit einer Boost-Bestrahlung von 10 Gy auf 70 Gy aufgesättigt (siehe 4.2.5.1). Bei Bedarf wurde Kortison angeboten. Im Ergebnis zeigte sich, wie unter 4.4.9 beschrieben, eine Reduktion der radiologisch nachgewiesenen Rezidive von 77,6% über 79,2% zu 63,6%, wobei jedoch zu beachten ist, daß der Beobachtungszeitraum in der letzten Gruppe kürzer ist, was die Rezidivrate in dieser Gruppe fälschlich niedrig halten könnte. In der statistischen Analyse nach Kaplan-Meier führten weder die Art der Operation ($p = 0,78$, siehe 4.3.6) noch die Höhe der Gesamtherddosis (siehe 4.3.7) zu einer signifikanten Verlängerung des rezidivfreien Intervalls.

5.3.1 Strahlentherapie

5.3.1.1 Planung

Deutlich zeigt sich dennoch die Wichtigkeit einer sorgfältigen und präzisen Bestrahlungsplanung. Nur bei 64,7% der Patienten mit einem radiologisch nachgewiesenen Rezidiv lag der Primärtumor vollständig im Zentrum des Zielfeldes (innerhalb der 95%-Isodose), war also gut erfaßt. Bei den Patienten ohne Rezidivnachweis lagen hingegen 92,3% der Primärläsionen im Zentrum des Zielfeldes, bei den rezidivfreien Glioblastomen sogar 100% (4.4.8.1). Auch hier ist allerdings zu bedenken, daß prognostisch günstigere Primärtumoren tendenziell schärfer abgegrenzt und leichter zugänglich liegen, wodurch diese Beobachtung zumindest relativiert wird. Die Planungsmethode hatte keinen signifikanten Einfluß auf die Rezidivrate (siehe 4.4.7). Sowohl Gesamtkollektiv als auch Rezidive und darunter die Gruppe der zentralen Rezidive wurden zu zwei Dritteln zweidimensional geplant. Unter den Randrezidiven lag der Anteil der Patienten, bei denen eine zweidimensionale Planung durchgeführt wurde, etwas höher, unter den Fernrezidiven lag er etwas niedriger. Die Planungsmethode hatte jedoch einen deutlichen Einfluß auf die Rate der "geographic misses" (siehe 5.3.1.3).

5.3.1.2 Dosis

Die in der Strahlentherapie der Primärtumoren verwendete Dosis (54, 60 oder 70 Gy) hatte keinen statistisch signifikanten Einfluß auf die Prognose und auch nicht auf das Risiko, ein Rand- oder Fernrezidiv zu entwickeln. Die große Gruppe der zentralen Rezidive (siehe 4.5.5) läßt auch in den absoluten Zahlen kaum Unterschiede gegenüber dem Gesamtkollektiv (siehe 4.2.5.1) erkennen. Bei den 7 Randrezidiven überwiegt dagegen die Strahlendosis von 54 Gy (siehe 4.6.5), was auf die geringere Wirksamkeit dieses Therapieschemas hindeutet. Die 9 Fernrezidive erhielten in fast der Hälfte der Fälle eine Dosis von 70 Gy (siehe 4.7.5). Dies unterstützt die These, daß Fernrezidive zumeist erst bei guter lokaler Kontrolle der Primärläsion klinisch relevant werden, worauf unter 5.7.2.2 noch ausführlicher eingegangen werden soll.

5.3.1.3 Geographic miss

Die Aufschlüsselung der Primärtumoren, welche Anteile außerhalb des Bestrahlungsvolumens aufwiesen, zeigt, daß diese Tumoren zum überwiegenden Teil (76,5%) zu einem Zeitpunkt behandelt wurden, als die Bestrahlungsplanung noch zweidimensional durchgeführt wurde. In diesen Fällen handelte es sich zumeist um Tumoren, welche nahe an oder unterhalb der Sellaregion, meist im Temporallappen lagen, und der Strahlengang zu weit kranial war (siehe 4.2.6). Hier hat der Strahlentherapeut die unzureichende Abdeckung des Tumors in Kauf genommen, um den Sehnerv des Patienten zu schützen.

Die retrospektive Bildanalyse hat zudem den großen Vorteil gegenüber dem Behandler, daß sie aus den späteren Bildern erkennen kann, aus welchen grenzwertigen Befunden sich ein Rezidiv entwickelt hat. Die MR-Bilder 3.9.1b-e zeigen ein Beispiel für einen solchen Fall. Zusammenfassend kommt eine strahlentherapeutische Verfehlung ("geographic miss") des primären Tumors unter den Bedingungen der CT-gestützten 3D-Planung mit DRR-gestützter Therapiesimulation und Kontrolle durch Portal Images (Megavolt-Bildgebung) nur noch selten vor. Bei so maligne infiltrierenden Tumoren wie den beschriebenen, welche sich zusätzlich noch in unmittelbarer Nähe zu essentiellen Hirnstrukturen befinden oder diese bereits durchdringen, wird sich der Strahlentherapeut jedoch immer wieder in Situationen finden, wo er die optimale Bestrahlung des Tumors gegen den größtmöglichen Schutz des funktionell aktiven

Hirngewebes abwägen muß.

5.3.2 Operative Therapie

Die Anzahl der Reoperationen vor der Strahlentherapie ist bei den Patienten mit einem radiologisch nachgewiesenen Rezidiv höher, was auf die ungünstige Prognose hindeutet (4.4.6.1). Schlechte Erreichbarkeit und Resektabilität, schon vorangegangene Rezidivierung und mit häufigen Eingriffen verbundene Traumatisierung bzw.

Gewebealteration stellen natürlich allesamt ungünstige prognostische Faktoren dar, welche die radiologisch nachweisbare Re-Rezidivierung begünstigen.

Die Extensivität der Operation korreliert von den absoluten Zahlen her mit der Streuung der Rezidive (siehe 4.4.6.2). Auch wenn das Ausmaß der Resektion für die Dauer des rezidivfreien Intervalls bzw. der Überlebenszeit in der statistischen Analyse nicht signifikant war (4.3.6), werden solche Zusammenhänge durch andere Untersuchungen gestützt, welche eine Korrelation zwischen Extensivität der Operation und günstiger Prognose gefunden haben (Lacroix et al. 2001). Daß der Zusammenhang keine statistische Signifikanz erreichte, kann wiederum an dem ungünstigen Patientenkollektiv in unserer Untersuchung gelegen haben.

5.4 Nachsorge

Kontrollaufnahmen lagen im Mittel bis 7,8 Monate (Median: 4,4 Monate) nach Beginn der Strahlentherapie vor (siehe 3.1.2). Die längste rezidivfreie Kontrolluntersuchung nach Diagnosestellung lag bei 6,1 Jahren. Die Dauer der Nachsorge wird natürlich durch die hohe Wiedererkrankungsrate (rezidivfreies Intervall: ca. 7 Monate im Mittel, Median ca. dreieinhalb Monate) und die dadurch bedingte Mortalität verkürzt (siehe 4.3.1). So lag das beobachtete rezidivfreie Intervall bei den Patienten mit radiologischem Rezidivnachweis im Mittel bei knapp 5 Monaten. Die Dauer der Nachsorge wiederum lag bei diesen Patienten im Mittel bei 7,0 Monaten (Median: 5,7). Der höhere Medianwert bei der Nachsorge der Rezidivpatienten läßt sich möglicherweise dadurch erklären, daß diese Patienten aufgrund des Verlaufs sich häufiger in der Strahlenambulanz zu Beratungen und Kontrollen vorstellten. Bei den günstigeren Verläufen übernehmen eher niedergelassene Ärzte die Nachsorge und stellen den Patienten nur bei klinischer Verschlechterung wieder vor, so daß diese

Patienten relativ bald aus dem Blickfeld der Klinik verschwinden.

Deutlich zeigte sich die Bedeutung der CT- und MRI-Kontrollaufnahmen für die Einschätzung der Prognose. Während die Patienten ohne radiologischen Rezidivnachweis eine mittlere Überlebenszeit von 14 Monaten aufwiesen, lag die mittlere Überlebenszeit der Patienten, bei denen Kontrollaufnahmen ein radiologisches Rezidiv zeigten, bei nur 10½ Monaten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (siehe 4.4.10) und bestätigt die prognostische Bedeutung von radiologischen Rezidivnachweisen (Barker et al. 1996).

5.5 Verlauf

5.5.1 Rezidivfreies Intervall und Überlebenszeit

Verglichen mit prospektiven Studien (z. B. Aydin et al. 2001: 6,4 Monate, Nakagawa et al. 1998: 5 Monate) ist das mediane rezidivfreie Intervall mit 3½ Monaten (siehe 4.3.1) in der vorliegenden Untersuchung deutlich verkürzt. Hierfür können mehrere Faktoren mitverursachend sein. Zum einen ist das hier beschriebene Kollektiv älter als in den genannten Untersuchungen. Zum anderen liegt das Tumolvolumen bei unseren Patienten im Mittel deutlich höher. Und schließlich schließt der retrospektive Charakter dieser Untersuchung eine Vorselektion nach Tumorgröße, klinischem Bild, Alter, Vorerkrankungen und ähnlichen üblichen Ausschlußkriterien weitgehend aus. Man könnte sogar noch weiter gehen und annehmen, daß diejenigen Patienten, bei denen eine aggressivere Therapie (z. B. interstitieller Boost) indiziert schien, aus dem untersuchten Kollektiv herausfielen, wodurch in diesem überproportional Patienten mit schlechter Prognose übrig blieben. Brada und Yung (2000) weisen darauf hin, daß für neue, experimentelle Therapieverfahren gewöhnlich junge Patienten mit einer günstigen Prognose und gut resezierbarer Tumorlokalisation ausgewählt werden, so daß hier die Vorselektion der Patienten die entscheidende Determinante der positiven Ergebnisse in vielen publizierten Studien ist und nicht unbedingt die verwendeten Verfahren. Darüber hinaus wurden bis 1997 (also für die Mehrzahl der Patienten) keine Versuche unternommen, die lokale Kontrolle durch Aufsättigung oder Chemotherapie zu verbessern. Das frühere protrahierte Schema (2 x 3 Gy bis insgesamt 54 Gy) ist dabei als besonders wenig wirksam anzusehen.

Auch die mediane Überlebenszeit erscheint mit 9,3 Monaten verkürzt (Aydin et al. 2001:

14,5 Monate, Nakagawa et al. 1998: 17 Monate), nicht jedoch verglichen mit retrospektiven Studien, die eine ähnliche Altersverteilung wie die vorliegende Untersuchung aufweisen (Lutterbach et al. 2003: mediane Überlebenszeit 8,2 Monate, Durchschnittsalter 59 Jahre).

5.5.2 Langzeitüberlebende

Bei der Datenanalyse fiel eine kleine Gruppe von Patienten auf, welche deutlich länger überlebten (siehe 4.8). Nur eine Minderheit (40%) dieser Patienten erlitt im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv und es war lediglich ein Glioblastom darunter. Das Tumolvolumen war im Vergleich zur Gesamtkollektiv klein (4.8.1), und die Läsionsorte lagen eher peripher. Es gab nur einen Läsionsort und alle Rezidivierungen waren ausschließlich zentral (4.8.2). Die Patienten erhielten eher geringe Strahlendosen, wobei die höher dosierten eine kürzere Überlebenszeit hatten (4.8.3.1.1). Es wurden überwiegend wenig massive operative Eingriffe durchgeführt, und weniger Reoperationen als im Gesamtkollektiv (4.8.3.2). Diese Untergruppe, welche in der Überlebenszeitverteilung des Gesamtkollektivs die 90. Perzentile darstellt, zeigt noch einmal deutlich die Problematik in der Behandlung maligner Gliome auf: junge Patienten mit gut resezierbaren, kleinen, nicht gestreut auftretenden Grad III Läsionen haben die relativ beste Prognose, therapeutische Parameter wie Strahlendosis oder Ausmaß der Resektion sind weniger deutliche prognostische Kriterien.

5.6 Klassifikation von Rezidiven

Wie bereits beschrieben, wurde die Einteilung der Rezidivlokalisationen nach zwei unterschiedlichen Bezugssystemen vorgenommen: zum einen nach der *Entfernung des Rezidivs von der Primärlokalisation*, und zum anderen nach der *Lage des Rezidivs bezogen auf die Lokalisation der Bestrahlungsfelder*. Die Einteilungen stehen für unterschiedliche Fragestellungen an das Problem der Ausbreitungsmuster maligner Gliome. In der Literatur finden sich beide Formen. Histopathologisch orientierte Studien (z. B. Burger et al. 1988) benutzen gewöhnlich die Distanz des Rezidivs zur Primärlokalisation, während klinische Studien (z. B. Lee et al. 1999) eine Einteilung nach der Rezidivlokalisation bezogen auf das bestrahlte Volumen bevorzugen. Beide Einteilungen sind wichtig für die Frage des Sicherheitsabstandes bei der

Strahlentherapie. Dank der zunehmend präziser werdenden Planungs- und Bestrahlungstechnik gewinnt die Entscheidung, wieviel radiographisch unauffälliges Gewebe mitbehandelt wird, an Bedeutung. Die Distanz des Rezidivs zur radiographisch sichtbaren Primärlokalisation gibt Hinweise darauf, in welchem Abstand vom Primärtumor die Mehrheit der Rezidive zu erwarten ist, wieviel unauffälliges (d. h. nicht makroskopisch befallenes) Gewebe also noch mit eingeschlossen werden sollte (Hochberg und Pruitt 1980). Die Lokalisation des Rezidivs bezogen auf das bestrahlte Volumen gibt Aufschluß darüber, wie wirksam die Strahlentherapie von radiographisch nicht auffälligem Hirngewebe als Rezidivprophylaxe ist.

In älteren Untersuchungen wird aufgrund der unpräziseren diagnostischen und therapeutischen Gerätetechnik sowie großzügiger Bestrahlungsvolumina bis hin zur Ganzhirnbestrahlung die Differenz zwischen den beiden Einteilungen deutlicher, da hier das bestrahlte radiographisch unauffällige Gewebe deutlich umfangreicher war (Thornton et al. 1992). Mit der neueren Technik (z. B. dreidimensionale konformale Planung und Therapie) besteht die Möglichkeit, das zu bestrahlende Planungszielvolumen dem intendierten klinischen Zielvolumen immer mehr anzunähern, so daß sich die Frage nach dem adäquaten Sicherheitsabstand in zunehmendem Maße aufdrängt. Denn mit der Möglichkeit, umschriebene Lokalisationen präzise zu bestrahlen, bietet sich auch die Gelegenheit, höhere Dosen zu applizieren, welche sich bei der Ganzhirnbestrahlung als nicht verträglich erwiesen haben (Salazar et al. 1979). In unserer Untersuchung galt aufgrund der beschriebenen Problematik des Sicherheitsabstandes das Hauptinteresse den Randrezidiven und ihrem räumlichen Verhältnis zu Primärlokalisation und Strahlengang. Die beschriebene Unterteilung in Lokal-, Rand- und Fernrezidive findet sich in den meisten Arbeiten zum Thema (z. B. Chan et al. 2002, Aydin et al. 2001, Lee et al. 1999). Die Entscheidung, bei 3 cm die Grenze zwischen Rand- und Fernrezidiv zu setzen, ist zweifach begründet. Zum einen schwankt die in der Literatur gegebene Marge des Sicherheitsabstandes zwischen radiographisch sichtbarem Tumor und Rand des Zielfeldes zwischen 2 und 4 cm, zum anderen wurde bei den hier untersuchten Strahlentherapien ein Sicherheitsabstand von 2 bis 3 cm gewählt (3.5.1.3). Rezidive jenseits der 3-cm-Marge lagen also in der Regel außerhalb des Zielvolumens und würden in signifikanter Anzahl für eine Erhöhung des Sicherheitsabstandes sprechen.

5.7 Verteilung der Rezidive bezüglich der Primärläsion (Lokal-, Rand- und Fernrezidive)

5.7.1 Verteilungsmuster

5.7.1.1 Lokale Kontrolle

Von den ausgewerteten 111 Patienten erlitten im Beobachtungszeitraum 85 ein radiologisch nachgewiesenes Rezidiv. Darunter befanden sich 69 zentrale Rezidive (81,2%), 7 Randrezidive (8,2%) und 9 Fernrezidive (10,6%). Allerdings rekurrierten auch die Rand- und Fernrezidive zusätzlich im Bereich der Primärläsion, so daß sie strenggenommen als zentrale Rezidive mit peripherer Zweitmanifestation gewertet werden müßten (siehe 4.4.9). Mehrere Studien berichten von ähnlichen Ergebnissen, also auch bei Rand- oder Fernrezidiven von einer zusätzlichen zentralen Rezidivierung (z. B. Liang et al. 1991, Garden et al. 1991). Auch bei den übrigen Untersuchungen sind Rand- und Fernrezidive selten, insbesondere ausschließliche Rand- und Fernrezidive ohne gleichzeitige Rezidivierung am Ort der Primärläsion (Chan et al. 2002, Lee et al. 1999). Von der Rezidivverteilung her gesehen fällt die vorliegende Untersuchung also nicht aus dem Rahmen, weist aber eher auf ungenügende lokale Kontrolle im Bereich der Primärläsion hin, da alle Rezidivpatienten auch lokal (zentral) rekurrierten.

5.7.1.2 Verteilungsmuster der zentralen und Randrezidive

Bereits 1980 zeigten Hochberg und Pruitt, daß in 90% der Fälle Glioblastome innerhalb von 2 cm vom Rand der Primärläsion (also zentral und randständig) rezidivieren. Bei Liang et al. (1991) lag die Rate der zentralen Rezidive und Randrezidive innerhalb von 2 cm sogar bei 95,2%. Lee et al. (1999) fanden zu 97% zentrale und Randrezidive vor, allerdings sind diese Ergebnisse nur bedingt vergleichbar, da ihre Definition von zentralen und Randrezidiven sich auf das Volumen des Rezidivs inner- und außerhalb des behandelten Volumens bezieht. Shrieve et al. (1995) fanden nur 30,7% der Rezidive innerhalb von 2 cm von der Primärläsion, allerdings handelt es sich hier um eine Studie über die Behandlung von Rezidiven, so daß hier ausschließlich Zweitrezidive untersucht wurden, also deutlich weiter fortgeschrittene Fälle. Nakagawa et al. (1998) fanden nur 62,5% zentrale Rezidive, allerdings geben sie keine klare Definition ihrer Einteilung an. In unserer Untersuchung traten in 89,4% der Fälle die

Rezidive innerhalb von 2 cm vom Rand der Primärläsion auf (siehe 4.4.8.2 und 4.6.7.1). Es zeigt sich also deutlich, daß der überwiegende Teil der Rezidive bei malignen Gliomen am Ort der Primärläsion auftreten.

5.7.2 Ausbreitung und Malignität

5.7.2.1 Histologie

82,6% der zentralen Rezidive waren Glioblastome, verglichen mit 85,7% bei den Rand- und 88,9% bei den Fernrezidiven. Es ist zu erkennen, daß die Glioblastome tendenziell weiter entfernt von der Primärläsion rezidivieren als anaplastische Astrozytome.

5.7.2.2 Rezidivfreies Intervall

Der mit dem Grad der Entfernung assoziierte Malignitätsanstieg spiegelt sich nicht eindeutig in der Dauer des rezidivfreien Intervalls wieder. So betrug das rezidivfreie Intervall bei den zentralen Rezidiven im Mittel 5 Monate, bei den Randrezidiven knapp 3½ Monate, aber bei den Fernrezidiven wieder knapp 5½ Monate. Dies scheint die Vermutung zu stützen, daß Fernrezidive ein späteres Stadium der Entwicklung maligner Gliome darstellen, welches erst bei einer relativ höheren lokalen Kontrolle im Bereich der Primärläsion erreicht werden kann (Barnard und Geddes 1987). Diese These geht davon aus, daß maligne Gliome sich unterhalb der radiologischen Wahrnehmungsgrenze rasch infiltrierend ausbreiten und so zahlreiche Sekundärlokalisationen bilden, die gewöhnlich aber nicht klinisch relevant werden, da das massive Wachstum der Primärläsion über die Prognose entscheidet. Unterstützt wird diese Vermutung in unserer Untersuchung auch durch die mittlere Überlebenszeit der Patienten. Während die Patienten mit einem radiologisch nachgewiesenen Rezidiv etwas früher verstarben als die Gesamtzahl der Patienten, waren es von diesen Patienten diejenigen mit einem Fernrezidiv, welche am längsten überlebten, während die Patienten mit einem zentralen Rezidiv die kürzeste Überlebenszeit hatten (siehe 4.7.4.2). Auch die relativ hohe Zahl von Patienten mit Fernrezidiven, welche eine Strahlendosis von 70 Gy erhielten, unterstützt diese These (siehe 5.3.1.2).

5.7.2.3 Multifokale Rezidive

Mit einem Anteil von 27,1% multifokaler Rezidive (4.4.11) liegt unser Wert etwas über den Ergebnissen neuerer Studien (Aydin et al. 2001, Lee et al. 1999), welche allerdings auch deutlich kleinere und im Mittel jüngere Patientenkollektive untersucht haben. Wie bereits Russell und Rubinstein (1977) anmerkten, ist die Anzahl der gefundenen Tumorfoci eine Funktion der Sorgfalt des Suchens. Deswegen ist es nicht überraschend, daß bei unserer Studie, die verstärkt auf MR-Bilder zurückgreift, eine höhere Anzahl von multizentrischen Gliomen gefunden wurde als bei Studien, die sich primär auf CT-Daten stützen (z. B. Choucair et al. 1986), aber wiederum nicht so viele, wie sie in Autopsie-Studien gefunden wurden (Burger et al. 1988).

Auch die Multifokalität zeigte sich abhängig vom Malignitätsgrad mit 29,5% multifokaler Rezidive bei Glioblastomen, verglichen mit 14,3% bei den anaplastischen Astrozytomen (4.4.11).

Zudem steigt mit der Entfernung des Rezidivs von der Lokalisation des Primärtumors auch die Neigung zur Multifokalität. Sind die Lokalrezidive noch zu 89,7% auf eine Läsion begrenzt, so sind bereits alle Randrezidive an mindestens zwei Lokalisationen vorhanden. Und bei den Fernrezidiven treten 55,5% der Rezidive an drei und mehr Lokalisationen auf. Verknüpft man dies mit der oben genannten längeren Überlebenszeit von Patienten mit Fernrezidiven, bestätigt sich die Vermutung, daß es sich bei den Fernrezidiven um "spätere" Stadien der Tumorentwicklung handelt.

5.8 Rezidivlokalisationen im Strahlengang

Bei der Lokalisation der Rezidive im Bestrahlungsfeld zeichnet sich ein Trend ab. Zum Vergleich: bei den Patienten ohne radiologischen Rezidivnachweis waren über 90% der Primärläsionen mit ihrem Zentrum im Isozentrum des Bestrahlungsvolumens. Bei den zentralen Rezidiven waren immer noch 63,8% der Rezidivlokalisationen vollständig im ehemaligen Bestrahlungsvolumen (95%-Isodose) der Primärläsion und nur ein Drittel hatten überhaupt Anteile außerhalb. Die Randrezidive dagegen liegen nur noch zu 57,1% vollständig im ehemaligen Bestrahlungsvolumen, und von den Fernrezidiven liegt keine einzige der Fernmanifestationen im ehemaligen Zielfeld, d. h. alle liegen ganz oder teilweise außerhalb der 95%-Isodose. Da das Verhältnis von Rezidivlokalisation zu ehemaligem Bestrahlungsvolumen aber keinen signifikanten Einfluß auf das Überleben hatte (siehe 4.3.8), stellt sich die Frage, ob es sich bei den

weiter von der Primärläsion rezidierten Läsionen eher nicht um Fälle mit ungenügender lokaler Kontrolle des Primärtumors handelt, dessen Zellen sich im Verlauf immer weiter in der Hirnsubstanz ausgebreitet haben, sondern um tiefer in die Hirnsubstanz infiltrierte Tumorzellen, welche erst zu einem späteren Zeitpunkt eine klinische Verschlechterung des Patienten verursachen als die schnell und massiv zentral rezidivierenden Tumorzellen (siehe 4.7.4.2). Hierfür spricht auch, daß die zentralen Rezidive von den absoluten Zahlen her (siehe Tabelle 4.3.8) mit der kürzesten Überlebenszeit verbunden sind.

5.9 Therapeutische Konsequenzen

5.9.1 Dosis

Für die Therapie stützt unsere Untersuchung die Bedeutung der präzise geplanten lokalen Hochdosistherapie (Chan et al. 2002) gegenüber der großzügigeren (bis hin zur Ganzhirn-) Bestrahlung (Salazar et al. 1979), wobei erstere schon aufgrund der besseren Verträglichkeit vorzuziehen ist. Mit der Methode der 3D-Bestrahlungsplanung ist es möglich geworden, die Strahlenbelastung für das gesunde Gewebe weiter zu reduzieren. Bereits 1986 wies die Brain Tumour Cooperative Group nach, daß 43 Gy Ganzhirnbestrahlung plus 17.2 Gy Boost auf den Tumor genau so effektiv waren wie 60.2 Gy Ganzhirnbestrahlung, wie Gaspar et al. berichten, welche 1992 ähnliche Ergebnisse erzielten. Inzwischen liegen Ergebnisse von Studien vor, die sowohl mit deutlich höheren Dosen von 80 oder 90 Gray arbeiten als auch das Bestrahlungsvolumen immer weiter reduziert haben (Nakagawa et al. 1998). Die Überlebenszeit konnte jedoch bisher nicht wesentlich geändert werden. Was sich jedoch zu verändern scheint, ist das Rezidivmuster. So fanden Nakagawa et al. in ihrer Untersuchung, daß in der Hochdosisgruppe (90 Gy) signifikant weniger zentrale Rezidive auftraten als in der Vergleichsgruppe (60-80 Gy), ohne daß dies jedoch das Überleben verbesserte. Erhöht war in der Hochdosisgruppe allerdings auch die Anzahl der Strahlennekrosen. So muß eine Aufsättigung über 70 Gy genau überlegt werden, da bei Studien mit Dosen von 80-90 Gy sogar geringere Überlebenszeiten beobachtet wurden (Nelson et al. 1993) bzw. die Anzahl der Strahlennekrosen anstieg.

5.9.2 Sicherheitsabstand

In der überwiegenden Zahl der Studien wird der Sicherheitsabstand in cm Entfernung von der makroskopischen Primärläsion definiert (sog. gross tumor volume). Das Planungszielvolumen (planning tumor volume = PTV) entspricht also der Kontrastmittel anreichernden Läsion zuzüglich des Sicherheitsabstandes (Lee et al. 1999, Kim et al. 1997, Barker et al. 1996). Alternativ wird von einigen Arbeitsgruppen der Bereich des "Ödems", also der in der T2-gewichteten MRI signalintensive Bereich zuzüglich eines Sicherheitsabstandes als PTV verwendet (Halperin et al. 1989) oder eine Kombination aus beiden Optionen (Nakagawa et al. 1998). In unserer Untersuchung wurde das Kontrastmittel anreichernde Gewebe plus Sicherheitsabstand entsprechend 3.5.1.2 als PTV verwendet.

Zwar traten auch in unserem Kollektiv Fernrezidive auf, welche in der Diskussion um die Ganzhirnbestrahlung als Begründung für diese genannt wurden (Sheline 1977). Doch handelt es sich nur um 10,6% der ausgewerteten Patienten, was zum einen mit den Ergebnissen anderer Studien konform geht (siehe 5.7.1.2), zum anderen mit aller Deutlichkeit zeigt, daß das wesentliche Problem bei der Behandlung maligner Gliome zur Zeit die unzureichende lokale Kontrolle am Ort der Primärläsion ist und nicht die Fernrezidive. Wichtigstes Ergebnis ist deshalb zweifellos, daß sich keines der untersuchten Randrezidive weiter als 2 cm vom Rand der Primärläsion bei der Bestrahlungsplanung entfernt befand, bei einer mittleren Distanz von 1,4 cm (4.6.7.1). Denn dies, wie auch die hohe Rate an zentralen Rezidiven, unterstreicht die Bedeutung einer präzisen Planung der Bestrahlung und einer punktgenauen Einbringung der Strahlendosis unter maximaler Schonung des gesunden Gewebes, weil es zeigt, daß die Bestrahlung des radiographisch sichtbaren Tumolvolumens plus einer Sicherheitsmarge von 2-3 cm offensichtlich in fast 90% der Fälle genau die Zellen trifft, von denen ein zukünftiges Rezidiv ausgehen könnte. Von den 7 Randrezidiven (<10% der radiologischen Rezidive) waren weniger als die Hälfte mit einem zu geringen Sicherheitsabstand assoziiert, eine zu kleine Zahl (<5% der radiologischen Rezidive), um generell eine Vergrößerung des Sicherheitsabstands zu empfehlen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

In der Behandlung der malignen Gliome sind nach wie vor tumorverkleinernde Operation und postoperative Strahlentherapie das Mittel der Wahl. Leider läßt sich der Gewinn an Lebenszeit für die Patienten durch die Behandlung eher in Monaten als in Jahren zählen. Unsere Untersuchung machte die vordringlichste Ursache hierfür deutlich. Alle Patienten, die ein radiologisch verifiziertes Rezidiv erlitten, taten dies im Bereich des Primärtumors. Nur 16 Patienten erlitten zusätzlich ein Rand- oder Fernrezidiv. Dies legt den Schluß nahe, daß die lokale Kontrolle des Tumors bislang das größte Problem in der Therapie maligner Gliome ist. Die Beschränkung des Zielvolumens auf den Tumor sowie eine 2 cm große Sicherheitszone scheint weitgehend gerechtfertigt, da alle Rezidive auch (wenn jedoch nicht ausschließlich) innerhalb dieses bestrahlten Bereiches lagen. Zusätzlich befanden sich noch sämtliche beobachteten Randrezidive zum Entstehungszeitpunkt in diesem Gebiet. Lediglich die Fernrezidive lagen außerhalb.

Eine mögliche Konsequenz hieraus wäre die Erhöhung der Strahlendosis bei der Bestrahlung des Primärtumors. Da aber andere Untersuchungen gezeigt haben, daß Dosen von 80 oder 90 Gy die Nekroserate erhöhen, ohne die Überlebenszeit zu verlängern bzw. diese teilweise sogar verringern, scheinen die therapeutischen Optionen ausgereizt. Es bleibt zu hoffen, daß hier neue Methoden gefunden werden. Bezüglich der Rezidivausbreitung ist das Überwiegen von zentralen und Randrezidiven deutlich geworden, welche auch primär für die Klinik der Erkrankung verantwortlich sind. Zudem konnten mehrere Hinweise dafür gesammelt werden, daß es sich bei den Fernrezidiven meist um spätere Entwicklungen handelt, die überhaupt erst bei signifikanter lokaler Kontrolle der Primärläsion klinisch bedeutsam werden, also bei dem derzeitigen Stand der Therapieoptionen nicht handlungsleitend sein sollten.

Entscheidend bleibt also die präzise Planung der lokal begrenzten Strahlentherapie, um einen größtmöglichen lebensverlängernden Effekt bei gleichzeitig geringen unerwünschten Wirkungen für die Patienten zu erreichen. Verfahren zur lokalen Wirksamkeitsverstärkung der verfügbaren Optionen sind erforderlich und sinnvoll, wenn sie einerseits den therapeutischen Gewinn erhöhen (also mehr Effektivität als Toxizität beitragen), andererseits über eine ausreichende Reichweite verfügen (mindestens die Läsion plus 2 cm), um den klinisch relevanten Teil der Tumorzellen zu erfassen.

7 Literatur

- Arita-N, Taneda-M, Hayakawa-T (1994): Leptomeningeal dissemination of malignant gliomas. Incidence, diagnosis and outcome. *Acta Neurochirurgia Wien* 126(2-4): 84-92.
- Atlas-SW (1991): Intra-axial brain tumors. In: Atlas-SW (Hrsg.): *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*. New York, Raven: 249-264.
- Aydin-H, Sillenbergl-I, von-Lieven-H (2001): Patterns of failure following CT-based 3-D irradiation for malignant glioma. *Strahlentherapie und Onkologie* 177(8): 424-31.
- Barker-FG-2nd, Prados-MD, Chang-SM, Gutin-PH, Lamborn-KR, Larson-DA, Malec-MK, McDermott-MW, Sneed-PK, Wara-WM, Wilson-CB (1996): Radiation response and survival time in patients with glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 84(3): 442-8.
- Barnard-RO, Geddes-JF (1987): The incidence of multifocal cerebral gliomas. A histologic study of large hemisphere sections. *Cancer* 60(7): 1519-31.
- Barnholtz-Sloan-JS, Sloan-AE, Schwartz-AG (2003): Relative survival rates and patterns of diagnosis analyzed by time period for individuals with primary malignant brain tumor, 1973-1997. *J Neurosurg* 99(3):458-66.
- Bördlein-I (2003): Intensitätsmodulierte Strahlentherapie. *Deutsches Ärzteblatt* 100(14):703.
- Brada-M, Hoang-Xuan-K, Rampling-R, Dietrich-PY, Dirix-LY, Macdonald-D, Heimans-JJ, Zonnenberg-BA, Bravo-Marques-JM, Henriksson-R, Stupp-R, Yue-N, Bruner-J, Dugan-M, Rao-S, Zaknoen-S (2001): Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol* 12(2):149-50.
- Brada-M, Yung-WK (2000): Clinical trial end points in malignant glioma: need for effective trial design strategy. *Seminars in Oncology* 27(3 Suppl 6 (Jun)): 11-19.
- Burger-PC, Dubois-PJ, Schold-SC Jr, Smith-KR Jr, Odom-GL, Crafts-DC, Giangaspero-F (1983): Computerized tomographic and pathologic studies of the untreated, quiescent, and recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 58(2): 159-69.
- Burger-PC, Heinz-ER, Shibata-T, Kleihues-P (1988): Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 68(5): 698-704.
- Burton-E, Prados-M (1999): New chemotherapy options for the treatment of malignant gliomas. *Curr Opin Oncol* 11(3): 157-61.
- Byrne-TN (1994): Imaging of gliomas. *Seminars in Oncology* 21(2): 162-71.
- Chang-CH, Horton-J, Schoenfeld-D, Salazar-O, Perez-Tamayo-R, Kramer-S, Weinstein-A, Nelson-JS, Tsukada-Y (1983): Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 52(6): 997-1007.
- Chang-CN, Chen-WC, Wei-KC, Ng-SH, Ho-YS, Huang-DY, Lee-SP, Hong-JH (2003): High-dose-rate stereotactic brachytherapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 61(1):45-55.
- Chang-EL, Yi-W, Allen-PK, Levin-VA, Sawaya-RE, Maor-MH (2003): Hypofractionated radiotherapy for elderly or younger low-performance status glioblastoma patients: outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:519-528.
- Chan-JL, Lee-SW, Fraass-BA, Normolle-DP, Greenberg-HS, Junck-LR, Gebarski-SS, Sandler-HM (2002): Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 20(6 (March 15)): 1635-1642.
- Chibbaro-S, Benvenuti-L, Caprio-A, Carnesecci-S, Pulera-F, Faggionato-F, Serino-D, Galli-C, Andreuccetti-M, Buxton-N, Gagliardi-R (2004): Temozolomide as first-line agent in treating high-

- grade gliomas: phase II study. *J Neurooncol* 67(1-2):77-81.
- Choucair-AK, Levin-VA, Gutin-PH, Davis-RL, Silver-P, Edwards-MS, Wilson-CB (1986): Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. *J Neurosurg* 65(5): 654-8.
- Chua-SL, Rosenthal-MA, Wong-SS, Ashley-DM, Woods-AM, Dowling-A, Cher-LM (2004): Phase 2 study of temozolomide and Caelyx in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Neurooncol* 6(1):38-43.
- Darwin-RH, Drayer-BP, Riederer-SJ, Wang-HZ, MacFall-JR (1986): T2 estimates in healthy and diseased brain tissue: a comparison using various MR pulse sequences. *Radiology* 160(2): 375-81.
- Daumas-Duport-C (2002): Commentary on the WHO classification of tumors of the nervous system. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 61, 3:226-227.
- Davis-FG, Freels-S, Grutsch-J, Barlas-S, Brem-S (1998): Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991. *J Neurosurg* 88(1): 1-10.
- Devaux-BC, O'Fallon-JR, Kelly-PJ (1993): Resection, biopsy, and survival in malignant glial neoplasms. A retrospective study of clinical parameters, therapy, and outcome. *J Neurosurg* 78(5): 767-75.
- Duerr-EM, Rollbrocker-B, Hayashi-Y, Peters-N, Meyer-Puttlitz-B, Louis-DN, Schramm-J, Wiestler-OD, Parsons-R, Eng-C, von-Deimling-A (1998): PTEN mutations in gliomas and glioneuronal tumors. *Oncogene* 16(17): 2259-64.
- Earnest-F-4th, Kelly-PJ, Scheithauer-BW, Kall-BA, Cascino-TL, Ehman-RL, Forbes-GS, Axley-PL (1988): Cerebral astrocytomas: histopathologic correlation of MR and CT contrast enhancement with stereotactic biopsy. *Radiology* 166(3): 823-7.
- Fujimura-M, Kumabe-T, Tominaga-T, Jokura-H, Shirane-R, Yoshimoto-T (2004): Routine clinical adoption of magnetic resonance imaging was associated with better outcome after surgery in elderly patients with a malignant astrocytic tumour: a retrospective review. *Acta Neurochir (Wien)* 146(3):251-5.
- Fuller-GN, Hess-KR, Rhee-Ch, Yung-WKA, Sawaya-RA, Bruner-JM, Zhang-W (2002): Molecular classification of human diffuse gliomas by multidimensional scaling analysis of gene expression profiles parallels morphology-based classification, correlates with survival, and reveals clinically-relevant novel glioma subsets. *Brain Pathol* 12:108-16.
- Fulton-DS, Urtasun-RC, Scott-Brown-I, Johnson-ES, Mielke-B, Curry-B, Huyser-Wierenga-D, Hanson-J, Feldstein-M (1992): Increasing radiation dose intensity using hyperfractionation in patients with malignant glioma. Final report of a prospective phase I-II dose response study. *J Neurooncol* 14(1): 63-72.
- Fults-D (1992): p53 Mutation and loss of heterozygosity on chromosomes 17 and 10 during human astrocytoma progression. *Cancer Research* 52: 674-679.
- Garden-AS, Maor-MH, Yung-WK, Bruner-JM, Woo-SY, Moser-RP, Lee-YY (1991): Outcome and patterns of failure following limited-volume irradiation for malignant astrocytomas. *Radiother Oncol* 20(2): 99-110.
- Gaspar-LE, Fisher-BJ, Macdonald-DR, LeBer-DV, Halperin-EC, Schold-SC-Jr, Cairncross-JG (1992): Supratentorial malignant glioma: patterns of recurrence and implications for external beam local treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24(1): 55-7.
- Grabenbauer-GG (2004): Die Rolle der Radiotherapie beim höhergradigen Gliom des Erwachsenen. *Onkologie (Suppl 1)*10:23-25.
- Graves-EE, Nelson-SJ, Vigneron-DB, Verhey-L, McDermott-M, Larson-D, Chang-S, Prados-MD, Dillon-WP (2001): Serial proton MR spectroscopic imaging of recurrent malignant gliomas after gamma knife surgery. *Am J Neuroradiol* 22:613-624.

- Grosu-AL, Feldmann-HJ, Albrecht-C, Kneschaurek-P, Wehrmann-R, Gross-MW, Zimmermann-FB, Molls-M (1998): Dreidimensionale Bestrahlungsplanung bei Hirntumoren. Vorteile der Methode und klinische Ergebnisse. *Strahlenther Onkol* 174(1): 7-13.
- Grosu-AL, Feldmann-HJ, Dick-S, Dzewas-B, Nieder-C, Gumprecht-H, Frank-A, Schwaiger-M, Molls-M, Weber-WA (2002): Implications of IMT-SPECT for postoperative radiotherapy planning in patients with glioma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 54(3): 842-854.
- Gruber-ML, Buster-WP (2004): Temozolomide in combination with irinotecan for treatment of recurrent malignant glioma. *Am J Clin Oncol* 27(1):33-8.
- Gudinaviciene-I, Pranys-D, Juozaityte-E (2004): Impact of morphology and biology on the prognosis of patients with gliomas. *Medicina* 40(2):112-120.
- Halperin-EC, Bentel-G, Heinz-ER, Burger-PC (1989): Radiation therapy treatment planning in supratentorial glioblastoma multiforme: an analysis based on post mortem topographic anatomy with CT correlations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17(6): 1347-50.
- Halperin-EC, Gaspar-L, Imperato-J, Salter-M, Herndon-J 2d, Dowling-S (1993): An analysis of radiotherapy data from the CNS cancer consortium's randomized prospective trial comparing AZQ to BCNU in the treatment of patients with primary malignant brain tumors. The CNS cancer consortium. *Am J Clin Oncol* 16(4): 277-83.
- Hau-P, Baumgart-U, Pfeifer-K, Bock-A, Jauch-T, Dietrich-J, Fabel-K, Grauer-O, Wismeth-C, Klinkhammer-Schalke-M, Allgauer-M, Schuierer-G, Koch-H, Schlaier-J, Ulrich-W, Brawanski-A, Bogdahn-U, Steinbrecher-A (2003): Salvage therapy in patients with malignant glioblastoma: is there any benefit? *Cancer* 98(12):2678-86.
- Hau-P, Bogdahn-U (2004): Maligne Gliome – Chemotherapie. *Onkologe (Suppl 1)*10:S26-29.
- Hellwig-D, Mennel-HD, Bauer-BL, List-Hellwig-E, Koop-EA, Neidel-HO (1995): Malignant transformation of benign gliomas during interstitial irradiation. *Acta Neurochir Wien Suppl* 63: 101-8.
- Hochberg-FH, Pruitt-A (1980): Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 30(9): 907-11.
- Huang-P, Allam-A, Taghian-A, Freeman-J, Duffy-M, Suit-HD (1995): Growth and metastatic behavior of five human glioblastomas compared with nine other histological types of human tumor xenografts in SCID mice. *J Neurosurg* 83(2): 308-15.
- Ino-Y, Betensky-RA, Zlatescu-MC, Sasaki-H, Macdonald-DR, Stemmer-Rachamimov-AO, Ramsay-DA, Cairncross-JG, Louis-DN (2001): Molecular subtypes of anaplastic Oligodendroglioma: implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* 7(4): 839-45.
- James-CD (1991): Chromosome 9 deletion mapping reveals interferon alpha and interferon beta-1 gene deletions in human glial tumors. *Cancer Research* 51: 1684-1688.
- Janssen-J, Laatz-W (1999): Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows. Berlin ... Tokio, Springer.
- Jeremic-B, Milicic-B, Grujicic-D, Samardzie-M, Antunovic-V, Dagovic-A, Aleksandrovic-J (2004): Combined treatment modality for anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma: a 10-year update of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59(2):509-14.
- Kelly-PJ, Dumas-Duport-C, Kispert-DB, Kall-BA, Scheithauer-BW, Illig-JJ (1987a): Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg* 66(6): 865-74.
- Kelly-PJ, Dumas-Duport-C, Scheithauer-BW, Kall-BA, Kispert-DB (1987b): Stereotactic histologic correlations of computed tomography- and magnetic resonance imaging-defined abnormalities in patients with glial neoplasms. *Mayo Clin Proc* 62(6): 450-9.
- Kiebert-GM, Curran-D, Aaronson-NK, et al. (1998): Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC trial 22844). EORTC Radiotherapy Co-operative Group. *Eur J Cancer* 34: 1902-1909.
- Kim-HK, Thornton-AF, Greenberg-HS, Page-MA, Junck-L, Sandler-HM (1997): Results of re-irradiation of primary intracranial neoplasms with three-dimensional conformal therapy. *Am J Clin Oncol* 20(4): 358-63.

- Kleihues-P, Burger-PC, Collins-VP, Newcomb-EW, Ohgaki-H, Cavenee-WK (2000): Pathology and genetics of tumours of the central nervous system. In: Kleihues-P, Cavenee-WK (Hg.) World Health Organisation classification of tumours. Lyon, IARC Press, 6-69.
- Kleihues-P, Cavenee-WK, Hg. (2000): World Health Organisation classification of tumours. Lyon, IARC Press.
- Kleihues-P, Louis-DN, Scheithauer-BW, Rorke-LB, Reifenberger-G, Burger-PC, Cavenee-WK (2002): The WHO classification of tumors of the nervous system. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 61(3): 215-225.
- Komiyama-M, Yagura-H, Baba-M, Yasui-T, Hakuba-A, Nishimura-S, Inoue-Y (1987): MR imaging: possibility of tissue characterization of brain tumors using T1 and T2 values. *Am J Neuroradiol* 8(1): 65-70.
- Kortmann-RD, Becker-G, Kühl-J, Bamberg-M (1998): Strahlentherapie bei malignen Gliomen. *Onkologie* 4(7): 608-17.
- Krueck-WG, Schmiedl-UP, Maravilla-KR, Spence-AM, Starr-FL, Kenney-J (1994): MR assessment of radiation-induced blood-brain barrier permeability changes in rat glioma model. *Am J Neuroradiol* 15(4): 625-32.
- Kyritsis-AP, Levin-VA, Yung-WK, Leeds-NE (1993): Imaging patterns of multifocal gliomas. *Eur J Radiol* 16(3 (Apr.)): 163-70.
- Lacroix-M, Abi-Said-D, Fourney-DR, Gokaslan-ZL, Shi-W, DeMonte-F, Lang-FF, McCutcheon-IE, Hassenbusch-SJ, Holland-E, Hess-K, Michael-C, Miller-D, Sawaya-R (2001): A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95(2):190-8.
- Laperriere-N, Zuraw-L, Cairncross-G (2002): Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 64:259-273.
- Laperriere-NJ, Leung-PM, McKenzie-S, Milosevic-M, Wong-S, Glen-J, Pintilie-M, Bernstein-M (1998): Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41: 1005-1011.
- Laramore-GE, Spence-AM (1996): Boron neutron capture therapy (BNCT) for high-grade gliomas of the brain: a cautionary note. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36(1): 241-6.
- Laws-ER Jr, Taylor-WF, Clifton-MB, Okazaki-H (1984): Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 61(4): 665-73.
- Lee-SW, Fraass-BA, Marsh-LH, Herbort-K, Gebarski-SS, Martel-MK, Radany-EH, Lichter-AS, Sandler-HM (1999): Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43(1): 79-88.
- Liang-BC, Thornton-AF Jr, Sandler-HM, Greenberg-HS (1991): Malignant astrocytomas: focal tumor recurrence after focal external beam radiation therapy. *J Neurosurg* 75(4): 559-63.
- Lutterbach-J, Sauerbrei-W, Guttenberger-R (2003): Multivariate analysis of prognostic factors in patients with glioblastoma. *Strahlenther Onkol* 179(1):8-15.
- Madison-MT, Hall-WA, Latchaw-RE, Loes-DJ (1994): Radiologic diagnosis, staging, and follow-up of adult central nervous system primary malignant glioma. *Radiologic Clinics of North America* 32(1): 183-196.
- Mathieu-NT, Genet-D, Labrousse-F, Bouillet-P, Denes-SL, Martin-J, Labourey-JL, Venat-L, Clavere-P, Moreau-JJ (2004): Pre-irradiation chemotherapy for newly diagnosed high grade astrocytoma. *Anticancer Res* 24(2C):1249-53.
- Matkovic-A, Jelacic-I, Negovetic-L, Lupret-V, Ferber-D (1984): Das Glioblastom des Großhirns. Klinischer Verlauf der Krankheit mit besonderer Rücksicht auf den Tumorsitz. *Neurochirurgia Stuttg* 27(6): 174-80.

- Maxwell-HP (1946): The incidence of interhemispheric extension of glioblastoma multiforme through the corpus callosum. *J Neurosurg* 3: 54-57.
- McGirt-MJ, Villavicencio-AT, Bulsara-KR, Friedman-AH (2003): MRI-guided stereotactic biopsy in the diagnosis of glioma: comparison of biopsy and surgical resection specimen. *Surg Neurol* 59: 277-81.
- Mehdorn-HM, Stark-A (2004): Maligne Gliome – operative Therapie. *Onkologie (Suppl 1)*10:19-22.
- Moots-PL, Maciunas-RJ, Eisert-DR, Parker-RA, Laporte-K, Abou-Khalil-B (1995): The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. *Arch Neurol* 52(7): 717-24.
- Müller-B (1998): Supportive Therapie maligner Gliome. *Onkologie* 4(7): 622-31.
- Nagashima-G, Suzuki-R, Hokaku-H, Takahashi-M, Miyo-T, Asai-J, Nakagawa-N, Fujimoto-T (1999): Graphic analysis of microscopic tumor cell infiltration, proliferative potential, and vascular endothelial growth factor expression in an autopsy brain with glioblastoma. *Surg Neurol* 51:292-299.
- Nakagawa-K, Aoki-Y, Fujimaki-T, Tago-M, Terahara-A, Karasawa-K, Sakata-K, Sasaki-Y, Matsutani-M, Akanuma-A (1998): High-dose conformal radiotherapy influenced the pattern of failure but did not improve survival in glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40(5): 1141-9.
- NCCN (1997): National Comprehensive Cancer Network adult brain tumor practice guidelines. *Oncology* 11:237-277.
- Nelson-DF, Curran-WJ-Jr, Scott-C, Nelson-JS, Weinstein-AS, Ahmad-K, Constine-LS, Murray-K, Powlis-WD, Mohiuddin-M, et al. (1993): Hyperfractionated radiation therapy and bis-chlorethyl nitrosourea in the treatment of malignant glioma--possible advantage observed at 72.0 Gy in 1.2 Gy B.I.D. fractions: report of the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 8302. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25(2): 193-207.
- Phillips-C, Guiney-M, Smith-J, Hughes-P, Narayan-K, Quong-G (2003): A randomized trial comparing 35 Gy in ten fractions with 60 Gy in 30 fractions of cerebral irradiation for glioblastoma multiforme and older patients with anaplastic astrocytoma. *Radiother Oncol* 68:23-26.
- Prados-MD, Levin-V (2000): Biology and treatment of malignant glioma. *Semin-Oncol.* 27(3 *Suppl 6 (Jun.)*): 1-10.
- Prados-MD, Scott-C, Sandler-H, Buckner-JC, Phillips-T, Schultz-C, Urtasun-R, Davis-R, Gutin-P, Cascino-TL, Greenberg-HS, Curran-WJ-Jr. (1999): A phase 3 randomized study of radiotherapy plus procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) with or without BUdR for the treatment of anaplastic astrocytoma: a preliminary report of RTOG 9404. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45(5): 1109-15.
- Prados-MD, Seiferheld-W, Sandler-HM, Buckner-JC, Phillips-T, Schultz-C, Urtasun-R, Davis-R, Gutin-P, Cascino-TL, Greenberg-HS, Curran-WJ-Jr. (2004): Phase III randomized study of radiotherapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine with or without BUdR for treatment of anaplastic astrocytoma: final report of RTOG 9404. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58(4):1147-52.
- Prados-MD, Wara-WM, Sneed-PK, McDermott-M, Chang-SM, Rabbitt-J, Page-M, Malec-M, Davis-RL, Gutin-PH, Lamborn-K, Wilson-CB, Phillips-TL, Larson-DA (2001): Phase III trial of accelerated hyperfractionation with or without difluoromethylornithine (DFMO) versus standard fractionated radiotherapy with or without DFMO for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:71-77.
- Reifenberger-G, Reifenberger-J, Ichimura-K, Meltzer-PS, Collins-VP (1994): Amplification of multiple genes from chromosomal region 12q13-14 in human malignant gliomas: preliminary mapping of the amplicons shows preferential involvement of CDK4, SAS, and MDM2. *Cancer Res* 54(16): 299-303.
- Roelcke-U, Leenders-KL (1998): PET in der klinischen Neuro-Onkologie. *Onkologie* 4(7): 595-98.
- Rudoler-S, Corn-BW, Werner-Wasik-M, Flanders-A, Preston-PE, Tupchong-L, Curran-WJ Jr. (1998): Patterns of tumor progression after radiotherapy for low-grade gliomas: analysis from the

- computed tomography/magnetic resonance imaging era. *Am J Clin Oncol* 21(1): 23-7.
- Russell-DS, Rubinstein-LJ (1977): *Pathology of Tumours of the Nervous System*. London, FJ Arnold.
- Salazar-OM, Rubin-P, Feldstein-ML, Pizzutiello-R (1979): High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5(10): 1733-40.
- Salminen-E, Nuutinen-JM, Huhtala-S (1996): Multivariate analysis of prognostic factors in 106 patients with malignant glioma. *Eur J Cancer* 11(23): 1918-23.
- Schackert-G (1998): Neurochirurgische Therapie der malignen Gliome. *Onkologe* 4(7): 599-607.
- Scherer-HJ (1940): The forms of growth in gliomas and their practical significance. *Brain* 63: 1-35.
- Schmidt-MH, Berger-MS, Lamborn-KR, Aldape-K, McDermott-MW, Prados-MD, Chang-SM (2003): Repeated operations for infiltrative low-grade gliomas without intervening therapy. *J Neurosurg* 98(6):1165-9.
- Shapiro-WR, Green-SB, Burger-PC, Selker-RG, VanGilder-JC, Robertson-JT, Mealey-J-Jr, Ransohff-J, Mahaley-MS, Jr. (1992): A randomized comparison of intra-arterial versus intravenous BCNU, with or without intravenous 5-fluorouracil, for newly diagnosed patients with malignant glioma. *J Neurosurg* 76(5): 772-81.
- Sheline-GE (1977): Radiation therapy of brain tumors. *Cancer* 39(2 *Suppl*): 873-81.
- Shibamoto-Y, Yamashita-J, Takahashi-M, Yamasaki-T, Kikuchi-H, Abe-M (1990): Supratentorial malignant glioma: an analysis of radiation therapy in 178 cases. *Radiother Oncol* 18(1): 9-17.
- Shrieve-DC, Alexander-E-3rd, Wen-PY, Fine-HA, Kooy-HM, Black-PM, Loeffler-JS (1995): Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 36(2): 275-82.
- Silbergeld-DL, Chicoine-MR (1997): Isolation and characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain. *J Neurosurg* 86(3): 525-31.
- Silbergeld-DL, Rostomily-RC, Alvord-EC, Jr. (1991): The cause of death in patients with glioblastoma is multifactorial: clinical factors and autopsy findings in 117 cases of supratentorial glioblastoma in adults. *J Neurooncol* 10(2): 179-85.
- Skirboll-SS, Ojemann-GA, Berger-MS et al. (1996): Functional cortex and subcortical white matter located within gliomas. *Neurosurgery* 38: 678-684.
- Sneed-PK, Gutin-PH, Larson-DA, Malec-MK, Phillips-TL, Prados-MD, Scharfen-CO, Weaver-KA, Wara-WM (1994): Patterns of recurrence of glioblastoma multiforme after external irradiation followed by implant boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29(4): 719-27.
- Sneed-PK, Stauffer-PR, McDermott-MW, Diederich-CJ, Lamborn-KR, Prados-MD, Chang-S, Weaver-KA, Spry-L, Malec-MK, Lamb-SA, Voss-B, Davis-RL, Wara-WM, Larson-DA, Phillips-TL, Gutin-PH (1998): Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost +/- hyperthermia for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40(2): 287-95.
- Stark-AM, Witzel-P, Strege-RJ, Hugo-HH, Mehdorn-HM (2003): p53, mdm2, EGFR, and msh2 expression in paired initial and recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:779-783.
- Stewart-LA and Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group (2002): Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 359:1011-1018.
- Stummer-W, Novotny-A, Stepp-H, Goetz-C, Bise-K, Reulen-H (2000): Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 93:1003-1013.
- Stupp-R, Dietrich-PY, Ostermann-Kraljevic-S, Pica-A, Maillard-I, Maeder-P, Meuli-R, Janzer-R, Pizzolato-G, Miralbell-R, Porchet-F, Regli-L, de-Tribolet-N, Mirimanoff-RO, Leyvraz-S (2002): Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant

- radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 20(5):1375-82.
- Tamura-M, Ohye-C, Nakazato-Y (1993): Pathological anatomy of autopsy brain with malignant glioma. *Neurol Med Chir Tokyo* 33(2): 77-80.
- Ten Haken-RK, Thornton-AF Jr, Sandler-HM, LaVigne-ML, Quint-DJ, Fraass-BA, Kessler-ML, McShan-DL (1992): A quantitative assessment of the addition of MRI to CT-based, 3-D treatment planning of brain tumors. *Radiother Oncol* 25(2): 121-33.
- Thornton-AF-Jr, Sandler-HM, Ten-Haken-RK, McShan-DL, Fraass-BA, La-Vigne-ML, Yanke-BR (1992): The clinical utility of magnetic resonance imaging in 3-dimensional treatment planning of brain neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24(4): 767-75.
- Trattinig-S, Schindler-E, Ungersbock-K, Schmidbauer-M, Heimberger-K, Hubsch-P, Stiglbauer-R (1990): Extra-CNS metastases of glioblastoma: CT and MR studies. *J Comput Assist Tomogr* 14(2): 294-6.
- Uhm-JH, Dooley-NP, Villemure-JG, Yong-VW (1997): Mechanisms of glioma invasion: role of matrix-metalloproteinases. *Can J Neurol Sci* 24(1): 3-15.
- Vajkoczy-P, Schilling-L, Ullrich-A, Schmiedek-P, Menger-MD (1998): Characterization of angiogenesis and microcirculation of high-grade glioma: an intravital multifuorescence microscopic approach in the athymic nude mouse. *J Cereb Blood Flow Metab* 18(5): 510-20.
- Van Tassel-P, Lee-YY, Bruner-JM (1988): Synchronous and metachronous malignant gliomas: CT findings. *Am J Neuroradiol* 9(4): 725-32.
- von Deimling-A (1994): Loci associated with malignant progression in astrocytomas: A candidate on chromosome 19q. *Cancer Research* 54: 1397-1401.
- Walker-MD, Strike-TA, Sheline-GE (1979): An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 5(10): 1725-31.
- Wallner-KE, Galicich-JH, Krol-G, Arbit-E, Malkin-MG (1989): Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16(6): 1405-9.
- Watanabe-M, Tanaka-R, Takeda-N (1992): Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas. *Neuroradiology* 34(6): 463-9.
- Weber-RG, Sabel-M, Reifenberger-J, Sommer-C, Oberstrass-J, Reifenberger-G, Kiessling-M, Cremer-T (1996): Characterization of genomic alterations associated with glioma progression by comparative genomic hybridization. *Oncogene*. 13(5): 983-994.
- Weller-M, Muller-B, Koch-R, Bamberg-M, Krauseneck-P; Neuro-Oncology Working Group of the German Cancer Society (2003): Neuro-Oncology Working Group 01 trial of nimustine plus teniposide versus nimustine plus cytarabine chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J Clin Oncol* 21(17):3276-3284.
- Werner-Wasik-M, Scott-CB, Nelson-DF, Gaspar-LE, Murray-KJ, Fischbach-JA, Nelson-JS, Weinstein-AS, Curran-WJ, Jr (1996): Final report of a phase I/II trial of hyperfractionated and accelerated hyperfractionated radiation therapy with carmustine for adults with supratentorial malignant gliomas. Radiation Therapy Oncology Group Study 83-02. *Cancer* 77(8 (Apr. 15)): 1535-43.
- Westphal-M (1998): Lokale Therapiekonzepte bei malignen Gliomen. *Onkologie* 4(7): 632-8.
- Westphal-M, Hilt-DC, Bortey-E, Delavault-P, Olivares-R, Warnke-PC, Whittle-IR, Jaaskelainen-J, Ram-Z (2003): A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol* 5:79-88.
- Wiestler-OD, Schmidt-MC (1998): Neuropathologie maligner Gliome. *Onkologie* 4(7): 580-8.
- Wild-Bode-C, Weller-M, Rimner-A, Dichgans-J, Wick-W (2001): Sublethal irradiation promotes migration and invasiveness of glioma cells: implications for radiotherapy of human glioblastoma. *Cancer-Res.* 61(6 (Mar. 15)): 2744-50.
- Wirtz-CR, Albert-FK, Schwaderer-M, Heuer-C, Staubert-A, Tronnier-VM, Knauth-M, Kunze-S (2000): The

benefit of neuronavigation for neurosurgery analyzed by its impact on glioblastoma surgery. *Neurol Res* 22:354-360.

Würschmidt-F, Bunemann-H, Heilmann-HP (1995): Prognostic factors in high-grade malignant glioma. A multivariate analysis of 76 cases with postoperative radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 171(6): 315-21.

Yung-WKA, Albright-RE, Olson-J, Fredericks-R, Fink-K, Prados-MD, Brada-M, Spence-A, Hohl-RJ, Shapiro-W, Glantz-M, Greenberg-H, Selker-RG, Vick-NA, Rampling-R, Friedman-H, Phillips-P, Bruner-J, Yue-N, Osoba-D, Zaknoen-S, Levin-VA (2000): A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 83: 588-93.

Zimmerman-RA (1991): Imaging of adult central nervous system primary malignant gliomas. Staging and follow-up. *Cancer* 67(4 *Suppl*): 1278-83.

Erklärung an Eides Statt

Diese Dissertation wurde von mir ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfaßt. Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Die benutzten Hilfsmittel und die verwendete Literatur sind vollständig angegeben.

Berlin, den 29.11.2004

Sebastian Graubner